Münster 1925

Beiträge zur Konstitution des Oxyacanthins

Ein neues Alkaloid aus Berberis vulgaris

Hermann Schultze

Pharmaz. Chemie

Beiträge zur Konstitution des Oxyacanthins. Ein neues Alkaloid aus Berberis vulgaris.

Inaugural- Dissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

der

Philosophischen
und Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster in Westfalen

vorgelegt von

Apotheker Hermann Schultze
aus Rathenow

Münster 1929
Gedruckt bei A. Bernecker, Buchdruckerei und Verlag, Melsungen

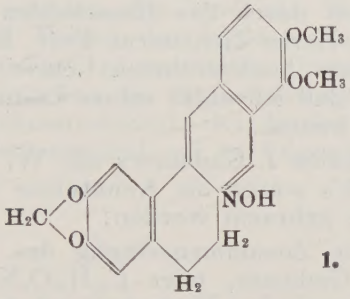
Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juni 1929
Dekan: Herr Prof. Dr. Münscher
Referent: Herr Prof. Dr. von Bruchhausen
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Theoretischer Teil.

Von den Berberisalkaloiden ist bis jetzt nur das Berberin in seiner Struktur vollkommen aufgeklärt worden. (1.)



1.

Weniger bearbeitet sind die Nebenalkaloide, die schon seit längerer Zeit bekannt sind. So entdeckte Wacker[1]) in der Wurzelrinde von Berberis vulgaris das von ihm benannte Oxyacanthin; O. Hesse[2]) und Schüler E. Schmidt's[3]) setzten seine Untersuchungen fort, wobei es ersterem gelang, ein zweites Alkaloid, das Berbamin, zu isolieren.

Erst in neuester Zeit sind die Forschungen über das Oxyacanthin fast gleichzeitig von I. Gadamer und W. von Bruchhausen[4]) und von E. Spaeth[5]) wieder aufgenommen worden.

Als mein hochverehrter Lehrer, Herr Geheimrat Prof. Dr. Gadamer in den Besitz größerer Mengen Ausgangsmaterial gelangte, die ihm von der Firma Zimmer & Co. als Mutterlaugen aus der Berberingewinnung zur Verfügung gestellt wurden, nahm er die unterbrochene Arbeit wieder auf und übertrug mir die Aufgabe, eine nochmalige Durchsuchung der Mutterlaugen auf Nebenalkaloide vorzunehmen.

Außer den bekannten Basen Oxyacanthin und Berbamin konnte nun noch aus einem Nichtphenolbasengemisch ein Alkaloid von der Zusammensetzung $C_{19}H_{22}ON_2$ isoliert werden. Leider betrug die Ausbeute aus 30 kg Mutterlaugenextrakt nur 0,3 g, sodaß von einer näheren Untersuchung der interessanten Base vorläufig abgesehen wurde. Die Nicht-

[1]) C. 1861, S. 332.
[2]) B. **19**, 1172 (1866).
[3]) Archiv **233**, 127, (1895), daselbst weitere Literaturangaben.
[4]) Archiv **264**, 193 (1926).
[5]) B. **58**, 2280 (1925).

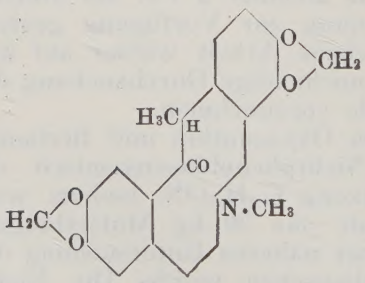
phenolbase schmilzt scharf bei 256° und wird aus Methanol oder Aether in kleinen weißen Nadeln erhalten. Da sie methoxylfrei ist, ist die Funktion des einen Sauerstoffatoms noch ungeklärt.

Der übrige Anteil an Nichtphenolbase konnte durch die üblichen Trennungsmethoden nicht in einen kristallisierten Zustand überführt werden.

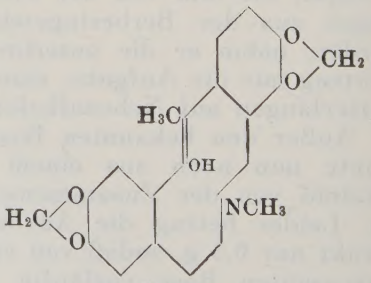
Nach dieser Untersuchung wurde die Weiterbearbeitung des Oxyacanthins in Angriff genommen. Eine Unterbrechung erfuhr diese Arbeit durch das Hinscheiden meines hochverehrten Förderers, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Gadamer. Ich verdanke es meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. von Bruchhausen, daß ich unter seiner Leitung die begonnene Arbeit fortsetzen konnte.

Durch die Studien I. Gadamers mit W. von Bruchhausen und die E. Spaeth's waren die Kenntnisse vom Oxyacanthin auf folgende Stufe gebracht worden:

Die empirische Zusammensetzung des Oxyacanthins ist $C_{38}H_{42}O_6N_2$ nach Gadamer, oder $C_{37}H_{40}O_6N_2$ nach Spaeth[6]). Es enthält ein phenolisches Hydroxyl und drei Methoxylgruppen. Die Funktion zweier Sauerstoffatome ist demnach noch unbekannt. Da Reaktionen auf Keto- und Dioxymethylengruppen versagten, auch keine Beweise für die Annahme alkoholischer Hydroxyl- oder gar Laktongruppen vorlagen, wurde an ätherartig gebundene Sauerstoffatome gedacht. Eine von uns ausgeführte Zerewitinoffbestimmung bestätigte, daß nur ein aktives Wasserstoffatom, und zwar das des Phenolhydroxyls vorliegt. Da die Sauerstoffatome noch als Ketogruppen vorliegen konnten, die durch Ketonreagentien nicht nachgewiesen werden können, wurde an das Verhalten eines



2.



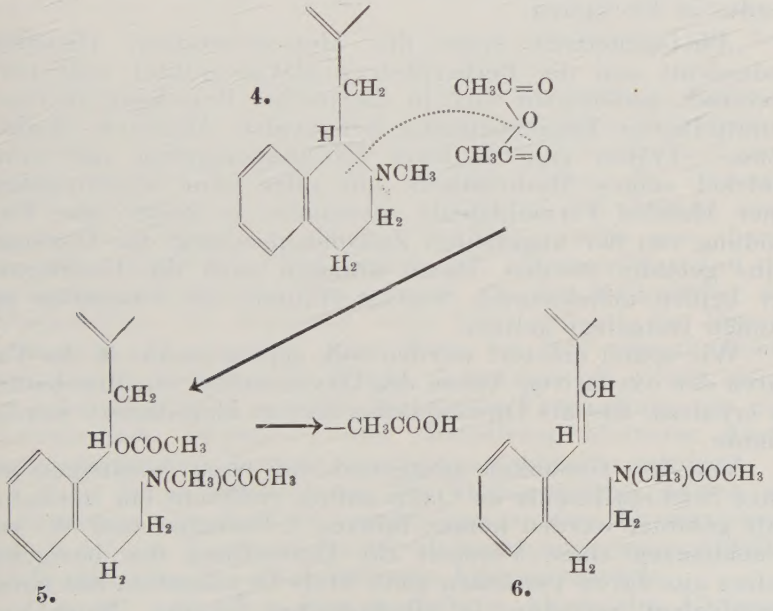
3.

[6]) Auf nochmalige Analysen wurde wegen der in dieser Größenordnung schon ungenauen Elementaranalyse verzichtet. Auch dürfte eine Festlegung bis zum endgültigen Konstitutionsbeweis zurückzustellen sein.

Corydalisalkaloids, des Corycavamins (2), gedacht, daß sich, wie F. von Bruchhausen[7]) bewiesen hat, beim Erhitzen über den Schmelzpunkt in seine Enolform, das Corycavin (3), umlagert.

Beim Erhitzen des Oxyacanthins über seinen Schmelzpunkt trat jedoch eine Veränderung nicht ein.

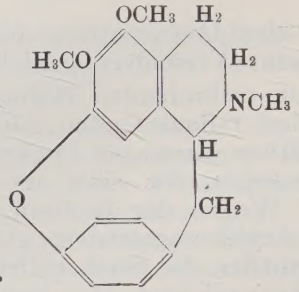
Durch den glatt verlaufenden Hofmannschen Abbau am Oxyacanthin und den reduzierenden Abbau nach Emde am Oxyacanthinmethyläther waren die Funktionen der Stickstoffatome festgelegt worden. Sie sind als Methylimide monozyklisch gebunden. Wegen der leichten Aufspaltbarkeit der Stickstoffringe mit Acylierungsmitteln, ebenso auch mit Chlorkohlensäureester, wurden die Stickstoffringe als Tetrahydroisochinolinringe gekennzeichnet. Der Verlauf der Acylierung, z. B. mit Essigsäureanhydrid, sei an folgenden Formelbildern erläutert:



Eine Abweichung lag bei der Aufsprengung der Ringe im Oxyacanthin im Vergleich zu den Phenanthrenalkaloiden insofern vor, als die nach (5) an der Kohlenstoffbrücke primär eintretende Azetylgruppe nicht unter Bildung einer Doppelbindung als Essigsäure abgespalten wird, wie aus den Analysenwerten geschlossen werden muß. Eine ähnliche Erschei-

[7]) Archiv **263**, 570 (1925).

nung ist bis jetzt nur beim Isochondodendrin, dessen Methyläther nach den Untersuchungen von Faltis[8]) die Formel



7.

zukommt, beobachtet worden. Gadamer stellte deshalb das Oxyacanthin in Parallele zum Isochondodendrin und zog folgendes in Erwägung:

„Phylogenetisch seien die Menispermazeen (Isochondodendrin) und die Berberidazeen (Oxyacanthin) sehr nahe verwandt, sodaß man auch in chemischer Beziehung an einen unmittelbaren Zusammenhang der beiden Alkaloide denken könne. Träten eine Molekel Isochondodendrin mit einer Molekel seines Methyläthers mit oder ohne Zuhilfenahme einer Molekel Formaldehyds zusammen, so könne eine Verbindung von der ungefähren Zusammensetzung des Oxyacanthins gebildet werden. Damit könnten auch die Funktionen der beiden unbekannten Sauerstoffatome als ätherartig gebunden festgelegt gelten."

Wie später erörtert werden soll, gelang es uns in der Tat, durch den oxydativen Abbau des Oxyacanthins ein Bruchstück zu erhalten, das als Diphenylätherderivat identifiziert werden konnte.

Von dem Gedanken ausgehend, daß beim Absättigen nur eines Stickstoffatoms im Oxyacanthin vielleicht ein basisches Salz gebildet werden könne, führten I. Gadamer und W. von Bruchhausen einen Versuch zur Darstellung des basischen Salzes aus durch Versetzen eines Mols Oxyacanthin mit einem Aequivalent Salzsäure in alkoholischer Lösung. Beim Verjagen des Alkohols fiel kein freies Oxyacanthin aus, ebenso wurde beim Ausschütteln mit Chloroform von diesem nichts aufgenommen. Es mußte demnach ein basisches Salz gebildet worden sein. Beim Wiederholen dieses Versuchs bemerkten wir jedoch eine völlig andere Erscheinung. Unter Innehaltung derselben Versuchsbedingung färbte sich die Lö-

[8]) Faltis und Neumann, Monatshefte f. Chem. 42, 311 (1922), Faltis und Troller, B. 1928, S. 347.

sung beim Abdampfen des Alkohols gelb, worauf sich das Alkaloid in bräunlich gefärbten Flocken abschied. Chloroform löste beim Schütteln fast die gesamte Menge. Wurde die angesäuerte wässerige Lösung ammoniakalisch gemacht und mit Aether geschüttelt, so entstand eine schwach rötlich bis violett gefärbte Emulsion, die nur schwer in ätherische und wässerige Schicht getrennt werden konnte. Aus dem Aether wurde eine Base vom Schmelzpunkt 260° isoliert, die aus Methanol in glänzenden Nadeln kristallisierte. Das spezifische Drehungsvermögen betrug —95° in Methanol, im Gegensatz zum Oxyacanthin mit einer spezifischen Drehung von +279°. Nach den Analysen käme eine Formel $C_{36}H_{38}O_6N_2$ in Betracht, die sich von der von Spaeth für Oxyacanthin angenommenen durch den Mindergehalt eines CH_2 unterscheidet, während im Methoxylgehalt der Base im Vergleich zum Oxyacanthin keine Veränderung eingetreten ist.

Der die Emulsion hervorrufende Körper konnte nicht kristallisiert erhalten werden. Auch in seinen Salzlösungen weist der braungelbe Körper kolloide Eigenschaften auf. Sein Verhalten ähnelt dem einer quartären Base.

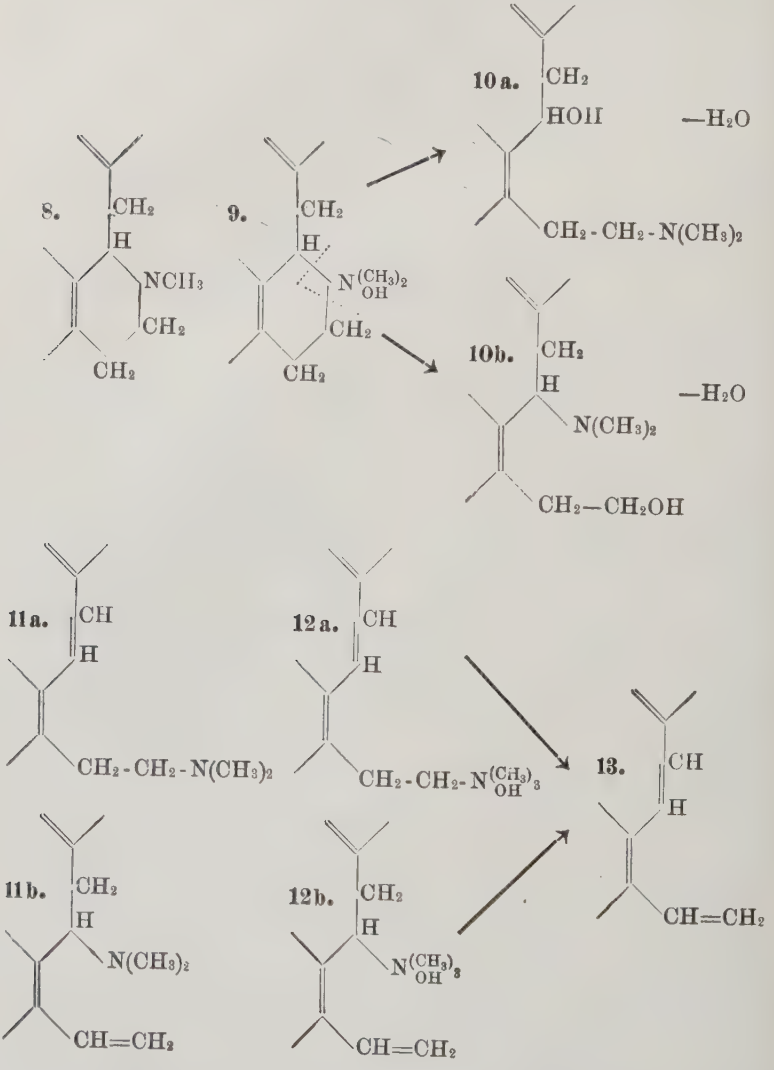
Nach weiteren Versuchen erfolgt die Spaltung teilweise auch beim Zusatz eines halben und eineinhalben Aequivalents Salzsäure, dagegen nicht beim Fehlen der Salzsäure und beim Zusatz zweier Aequivalente. Wurde Azeton als Lösungsmittel verwendet, so blieb die Spaltung bei Zusatz eines Aequivalents Salzsäure auf ein Mol Oxyacanthin aus, ebenso bei Anwendung des Methyläthers des Oxyacanthins und des Berbamins in alkoholischer Lösung. Da der Methyläther des Oxyacanthins die Reaktion nicht gibt, scheint die Phenolgruppe im Oxyacanthin eine Rolle bei der eigentümlichen Spaltung zu spielen. Die Frage, ob es sich bei dieser bisher an Alkaloiden noch nicht beobachteten Erscheinung um eine Razemisation, Oxydation oder Abspaltung kleinerer Atomkomplexe handelt, kann bisher nicht entschieden werden.

Von Ernst Spaeth[9]) ist der Hofmann'sche Abbau am methylierten Oxyacanthin beschrieben worden. Er verzichtete jedoch auf eine Trennung des Methinbasengemisches und stellte die Bearbeitung des stickstoffreien Körpers zurück.

Da wir vor allem den oxydativen Abbau des Oxyacanthins näher studieren wollten, kam hierfür ein leicht faßbarer Körper mit verätherter Phenolgruppe in Frage. Da eine Methylierung des Oxyacanthins mittels Diazomethan in größerem Maße zu kostspielig erschien, sollte als geeignetes Produkt die am Phenol methylierte Methinbase oder der stickstoffreie Körper in Aussicht genommen werden. Hierzu wurde der Hofmann'sche Abbau nochmals unter gleichzeitiger

[9]) l. c.

Isolierung der Zwischenprodukte durchgeführt. Die Abspaltung des Stickstoffs sei an folgenden Formelbildern erläutert:



Da die von Spaeth angewendete Methode, das Oxyacanthin mit Jodmethyl in Natriummethylatlösung restlos zu methylieren, schlechte Ausbeuten ergab, wurde auf das von Gadamer[10]) angegebene Verfahren, mit Dimethylsulfat in neutraler Lösung eine völlige Methylierung zu erzwingen, zurück-

[10]) Archiv **249**, 643 und 662.

gegriffen. Wurde die nach dieser Vorschrift erhaltene quartäre Base mit Natronlauge verkocht, so entstand ein fast restlos an der Phenolgruppe verätherter Methinbasengemisch, aus dem eine kristallisierte Methinbase vom Schmelzpunkt 152° in 70%iger Ausbeute isoliert werden konnte. Die Methyläther-oxyacanthinmethinbase war inaktiv; die Aufspaltung muß also im Sinne der Formeln 10 a und 11 a verlaufen sein.

Die Analysen stimmen mit der Formel $C_{10}H_{16}O_6N_2$, die sich aus der Spaeth'schen Oxyacanthinformel ableitet, überein. Es ist hier also im Gegensatz zur Oxyacanthinmethinbase (Formelbild 10 a) die normale Wasserabspaltung eingetreten.

Die nicht kristallisierenden sirupösen Anteile an Methinbase lenkten den polarisierten Lichtstrahl schwach nach links ab. Die aktive Methinbase, deren Bildung den Formeln 10 b und 11 b entsprechen würde, konnte weder durch fraktioniertes Ausschütteln noch durch Kristallisation ihrer Salze kristallisiert erhalten werden.

Die weitere Methylierung mit Dimethylsulfat und Verkochung mit Natronlauge lieferte unter Trimethylaminabspaltung einen stickstoffreien Körper, der in kleinen Prismen kristallisierte und bei 243° schmolz. Molekulargewichtsbestimmungen versagten wegen der Schwerlöslichkeit des Körpers in den gebräuchlichen Lösungsmitteln. Verbrennungen auf trocknem Wege lieferten wegen der Schwerverbrennlichkeit und Bildung schwer oxydierbaren Kohlenoxyds falsche Werte.

In dieser Beziehung gleicht der stickstoffreie Körper dem von Faltis[11]) dargestellten stickstoffreien Körper des Isochondodendrinmethyläthers. Die Ursache der Schwerverbrennlichkeit ist, wie auch Faltis angibt, der Mangel an Verbrennungswasser, wodurch die Oxydation von Kohlenoxyd über Ameisensäure zu Kohlendioxyd verhindert wird.

Zu Vergleichszwecken wurde der Oxyacanthinäthyläther durch Einwirkung von Diazoäthan auf Oxyacanthin hergestellt. Im Gegensatz zum Oxyacanthinmethyläther, dessen Salze noch Kristallisationseigenschaften besitzen, waren die Salze des Aethyläthers nur in gallertiger Form zu erhalten. Der Hofmann'sche Abbau führte in seiner ersten Phase zu einer gut kristallisierenden, inaktiven Methinbase vom Schmelzpunkt 126°. Auch hier war normal Wasser abgespalten worden.

Der oxydative Abbau des Oxyacanthins.

Bei der Behandlung des Oxyacanthinmethyläthers mit Merkuriazetat in der Wärme wurden vier Wasserstoffatome aboxydiert, was einer Dehydrierung der beiden Tetrahydroisochinolinringe zu Didehydrokörpern entsprechen würde. Das

[11]) l. c.

entquecksilberte Reaktionsprodukt konnte nicht kristallisiert erhalten werden. Bei der Reduktion entstand eine nichtkristallisierende Base, die ein Stereoisomeres des Oxyacanthins darstellen dürfte.

Hierauf wurden Oxydationsversuche mit Kaliumpermanganat am Oxyacanthinmethyläther, der Methinbase und dem stickstoffreien Körper ausgeführt, die alle zu fast gleichen Produkten führten. Da die Oxydation der inaktiven Methinbase die beste Ausbeute und einfachste Bearbeitung gewährleistete, wurde sie in größerem Maßstabe ausgeführt. Sie wurde in wässeriger, schwach alkalischer Suspension bis zur Beendigung des Kaliumpermanganatverbrauchs vollzogen. Der wässerige Auszug des Braunsteins ergab ungefähr 50% in Wasser schwer lösliche Säuren (berechnet auf das Ausgangsmaterial), eine geringe Menge Aminosäuren und ungefähr 5% Oxalsäure, dagegen nur geringe Anteile stickstofffreier, wasserlöslicher Säuren.

Als erstes wurden die stickstoffreien, in Wasser schwer löslichen Säuren einer Bearbeitung unterzogen, die jedoch, da sie außer in Alkohol in organischen Lösungsmitteln schwer löslich waren, einer Trennung widerstanden, bis im Eisessig ein Lösungsmittel gefunden wurde, in dem ein Säureanteil schwer löslich war. Der in Eisessig lösliche Anteil konnte durch Verdünnen der Lösung mit Wasser wieder ausgefällt werden.

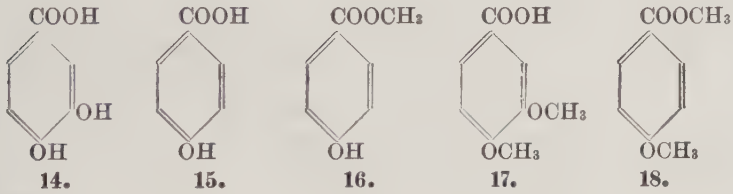
Die schwerlösliche Säure, deren Ausbeute ungefähr 25% der angewendeten Methinbase entsprach, wurde durch Umlösen aus Eisessig in Wärzchen vom Schmelzpunkt 303° erhalten. Sie sublimierte, etwas über den Schmelzpunkt erhitzt, in feinen, nadelförmigen Kristallen. Die Titration ergab das Molekulargewicht 144 für eine einbasische Säure. Da Molekulargewichtsbestimmungen an der Schwerlöslichkeit der Säure scheiterten, wurde sie mit Diazomethan verestert. Der schön kristallisierende Ester schmolz scharf bei 96°. Umlösen aus Petroläther, sowie Destillation im Vakuum führten zu keiner Erhöhung des Schmelzpunktes. Molekulargewichtsbestimmungen und Analysen führten zu einem Dikarbonsäureester von der Formel $C_{17}H_{16}O_6$, in dem ein Sauerstoffatom als Methoxylgruppe vorlag. Auffällig war die schwere Verseifbarkeit der Methoxylgruppe bei der Zeiselbestimmung, die quantitativ erst durch Anwendung besonderer Versuchsbedingungen erreicht wurde. Nach Festlegung der Formel $C_{15}H_{12}O_6$ für die freie Säure war noch die Funktion eines Sauerstoffatoms unbekannt.

Die Zinkstaubdestillation ergab ein Oel, das den charakteristischen Geruch und Geschmack des Diphenyläthers hatte, doch gelang die Reindarstellung trotz vieler Versuche nicht.

Da die begründete Annahme vorlag, daß die Säure ein Diphenylätherderivat vorstelle, wurde die Kalischmelze, die das einzige bekannte Mittel zur Sprengung von Diphenyläther-bindungen ist, unter den schonendsten Bedingungen ausgeführt, da Umlagerungen beobachtet sind.

Vielleicht mag an dieser Stelle erwähnt werden, daß wir schon früher versucht hatten, ein anderes Mittel zur Sprengung von Diphenylätherbindungen zu finden. Es wurde hierbei an das von Oberlin[12]) in die Alkaloidchemie eingeführte Aluminiumchlorid gedacht, das Methoxylgruppen in Alkaloiden glatt verseift, ohne das kompliziert gebaute Alkaloidkerngerüst zu zerstören. Jedoch zeigten Versuche am Diphenyläther selbst, daß bei Verbackungen bis zu 200°, der Sublimationstemperatur des Aluminiumchlorids, eine Sprengung der Aetherbrücke nicht erreicht wird.

Die Kalischmelze der Säure wurde bei einer Temperatur von 220 bis 230° ausgeführt, die später zur Erzielung besserer Ausbeuten bis auf 250° gesteigert wurde. Durch Ausäthern der in Wasser gelösten, angesäuerten Schmelze wurde eine Säure vom Schmelzpunkt 195 bis 196° erhalten, die die Eisenchloridreaktion der Protocatechusäure (14) zeigte.



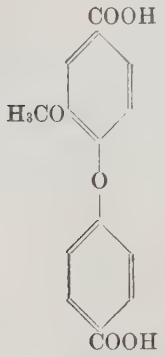
14. **15.** **16.** **17.** **18.**

Daß ein Gemisch von Säuren vorlag, zeigte ein Mischschmelzpunkt mit reiner Protocatechusäure. Mit Bromwasser entstand eine Fällung, die Protocatechusäure nicht gibt. Da in der Literatur[13]) eine schwer trennbare Molekülverbindung von Protocatechusäure und p-Oxybenzoesäure beschrieben ist, wurde ein molares Gemisch von Protocatechusäure und p-Oxybenzoesäure durch Kristallisation aus Wasser hergestellt, das mit dem aus der Kalischmelze erhaltenen Säuregemisch keine Depression ergab. Die Trennung der Säuren gelang über die Methylester, wobei durch fraktionierte Kristallisation reiner p-Oxybenzoesäuremethylester (16) erhalten wurde, dessen freie Säure nach der Verseifung mit reiner p-Oxybenzoesäure keine Depression ergab. Dagegen gelang auf diesem Wege nicht die Reindarstellung der

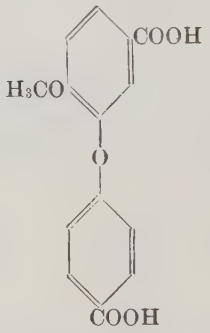
[12]) C. 1927 II, 743.
[13]) Hlasiewitz und Barth, A. **134**, 276.

Protocatechusäure. Sie wurde schließlich als Veratrumsäure nachgewiesen (17) durch restlose Methylierung des Säuregemischs mit Diazomethan und fraktionierte Vakuumdestillation des Estergemischs, wobei der aus p-Oxybenzoesäure entstandene Anissäureester (18) zuerst überging. Nach der Verseifung des Rückstandes resultierte reine Veratrumsäure vom Schmelzpunkt 179°.

Nachdem die beiden Spaltstücke — p-Oxybenzoesäure und Protocatechusäure — einwandfrei nachgewiesen waren, konnten für die Strukturformel der Säure 303° nur noch folgende Isomeren in Frage kommen:



19.



20.

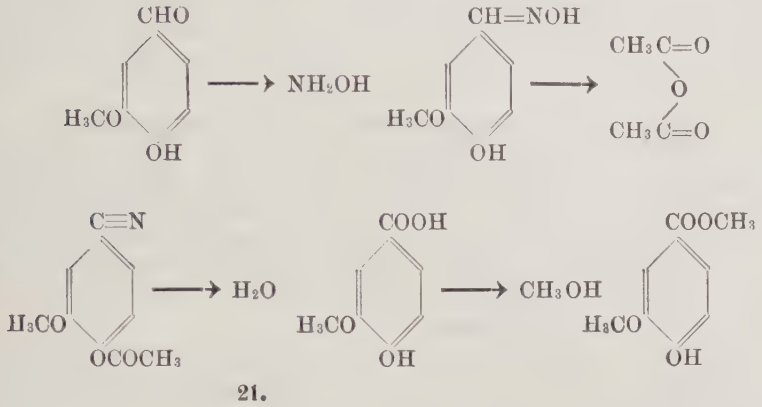
falls nicht durch die Kalischmelze eine Umlagerung stattgefunden hatte. Wie Faltis[14]) in seiner Arbeit über das Isochondodendrin festgestellt hat, ist dies bei seinen analog aufgebauten Dimethylätherdikarbonsäuren nicht der Fall, weshalb auch bei unserer Säure kein Grund zu dieser Annahme vorlag.

Die Synthese der 2-methoxy-1,1'-diphenyläther-4,4'-dikarbonsäure (19) wurde durch Kondensation nach Ullmann[15]) mit Vanillinsäuremethylester und p-Brombenzoesäuremethylester ausgeführt, wobei die von Faltis angegebene Vorschrift[16]) Verwendung fand. Der zur Kondensation benötigte Vanillinsäuremethylester wurde in guter Ausbeute nach einem von Vogl[17]) beschriebenen Weg, der die Darstellung der Nitro-

---

[14]) l. c.
[15]) B. **38**, 2211, A. **350**, 85.
[16]) B. 1928, S. 347.
[17]) Monatsh. f. Ch. **20**, 389.

vanillinsäure aus Nitrovanillin zum Ziele hatte, dargestellt. Er sei an folgenden Formelbildern erläutert:



21.

Die Kondensationsschmelze ergab einen Ester, der vom überschüssigen p-Brombenzoesäureester durch Vakuumdestillation befreit werden konnte. Der reine Ester hatte den Schmelzpunkt 73°. Er war mit dem gesuchten Ester vom Schmelzpunkt 96° nicht identisch. Durch Verseifung wurde die 2-methoxy-1,1'-diphenyläther-4,4'-dikarbonsäure vom Schmelzpunkt 254° erhalten.

Die Synthese der isomeren Säure (20) wurde von Herrn Santos ausgeführt, der auf analogem Wege durch Kondensation von Isovanillinsäuremethylester mit p-Brombenzoesäuremethylester den gesuchten Ester 96° erhielt und durch Verseifen die Säure 303° darstellte.

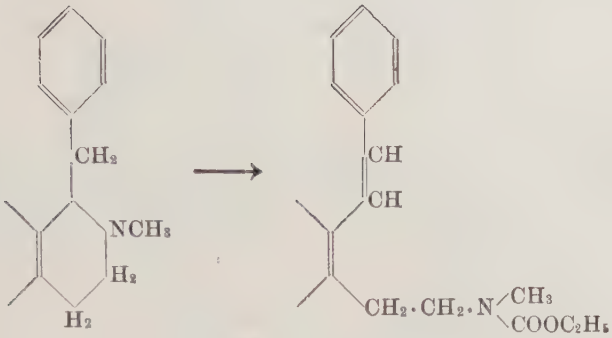
Die von der Säure 303° befreiten, in Wasser schwer löslichen Säuren zeigten unerfreuliche Eigenschaften. Mit Diazomethan wurde nur ein sehr geringer Teil verestert, der nicht kristallisiert erhalten werden konnte. Die Titration führte bei äußerst unscharfem Umschlagspunkt zum Molekulargewicht 228 berechnet für eine einbasische Säure. Molekulargewichtsbestimmungen, die über die Basizität Auskunft gegeben hätten, scheiterten an der Schwerlöslichkeit in geeigneten Lösungsmitteln. Die Methoxylbestimmung ergab 17,6% OCH_3. Ein Zwischenprodukt der Säure 303° konnte nicht vorliegen, da bei einer Nachoxydation bei Wasserbadtemperatur der Verbrauch an Kaliumpermanganat äußerst minimal war. Vielleicht handelt es sich, wie später erläutert werden soll, um eine Tetrakarbonsäure, bei der zwei Karboxylgruppen durch Anhydridbildung verdeckt sind, sodaß bei der Titration nur zwei Karboxylgruppen erfaßt wären. Diese Vermutung

wurde jedoch zur Zeit der Untersuchung der Säure noch nicht in Betracht gezogen, sodaß bei der Titration ein zweckmäßiges Erwärmen der Lösung in Natronlauge vor der Rücktitration mit Säure unterblieb. Käme eine Trimethoxytetrakarbonsäure in Betracht, so würde die gefundene Methoxylzahl wie auch die Titration den ungefähren Wert für eine dementsprechende Anhydridsäure ergeben.

Bei der Oxydation des Methylätheroxyacanthins und des stickstoffreien Körpers konnte ebenfalls die Säure 303° herausgearbeitet werden. Auffallend bei der Oxydation des Methyläthers und der Methinbase war die weitgehende Aboxydation des Stickstoffs. Aber auch eine milde Oxydation der Methinbase in Azeton, von der erhofft wurde, daß sie mehr primäre Oxydationsprodukte liefern würde, hatte das gleiche Ergebnis zur Folge.

Da bei der Oxydation des Oxyacanthins die Säure 303° nicht isoliert werden konnte, kann man annehmen, daß die Methoxylgruppe dieser Säure die methylierte Phenolgruppe des Oxyacanthins darstellt. Eine entmethylierte Säure 303° müßte bei der Oxydation einer völligen Zerstörung anheim fallen, ebenso natürlich auch der phenolgruppenhaltige Rest im Oxyacanthin. Analog hätte eine Oxydation der Aethylätheroxyacanthinmethinbase eine 2-äthoxyphenylätherdikarbonsäure ergeben müssen. In der Tat wurde bei der Oxydation eine in ihren Eigenschaften der Säure 303° ähnliche Säure erhalten, deren Methylester bei 61° schmolz. Die Analyse ergab Werte, die für die Formel $C_{18}H_{18}O_6$ eines Aethoxydiphenyläther-dikarbonsäuremethylesters stimmen. Nur der Zeiselwert erscheint zu niedrig, doch scheint der Fehler in einer außerordentlich schweren Verseifbarkeit der Aethoxylgruppe zu suchen sein. Aus demselben Grunde scheiterte ein Versuch, die Säure durch Entäthylierung und Wiederaufmethylierung durch Diazomethan in die Säure 303° zu verwandeln, da durch Jodwasserstoffbehandlung keine völlige Entäthylierung eingetreten war, und durch Behandlung mit Diazomethan das Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde. Trotzdem darf wohl an dem Vorliegen des Phenolrestes des Oxyacanthins in der durch Synthese sichergestellten Säure 303° kein Zweifel gehegt werden.

Es bestand nun der Wunsch, die anderen Säuren in reinerer Form ohne die aufgeklärte Säure zu erhalten. Diese muß, wie oben beschrieben, bei der Oxydation als freies Phenol eine völlige Zerstörung erfahren. Wir verwendeten zu diesem Zweck das Einwirkungsprodukt von Chlorkohlensäureester auf Oxyacanthin, bei dem wegen seiner optischen Inaktivität die Aufspaltung im Sinne folgenden Schemas erfolgt sein mußte:

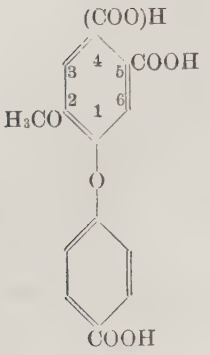


22.

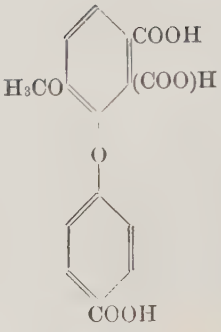
sodaß die Oxydation eine Stilbendoppelbindung antreffen mußte und eine glatte Spaltung erwartet werden durfte. Das am phenolischen Hydroxyl durch Verseifen entkarboxylierte Aufspaltungsprodukt wurde in Azetonlösung oxydiert. Die isolierten, in Wasser schwer löslichen Säuren waren jedoch stickstoffhaltig. Auch durch Nachoxydation der Säuren in Wasser konnte der Stickstoff nicht entfernt werden. Wie vorausgesehen, war eine Bildung der Säure 303⁰ nicht eingetreten.

Zusammenfassung.

Durch die Ermittelung eines unbekannten Sauerstoffatoms im Oxyacanthin als Sauerstoffbrücke eines Diphenyläther-derivats liegt der Gedanke nahe, das Oxyacanthin in Parallele zum Isochondodendrin (Formel 7) zu stellen. Denkt man sich, wie I. Gadamer und W. von Bruchhausen spekuliert haben, das Oxyacanthinmolekül aus einer Molekel Isochondodendrin und einer Molekel Isochondodendrinmethyläther zusammengesetzt, so müßten beim oxydativen Abbau der Stickstoffringe und der sich von ihnen ableitenden Kohlenstoffketten mindestens zwei Säuren von dreibasischem Charakter entstehen. Dies ist aber nach unseren Untersuchungen nicht der Fall. Es entsteht als eines der Bruchstücke eine in ihrem Aufbau sichergestellte Diphenyläther-dikarbonsäure. Man könnte nun zu der Annahme neigen, daß in der 2-methoxy-1,1'-diphenyläther-5,4'dikarbonsäure (der Säure 303⁰) eine Karboxylgruppe in 4 oder 6 Stellung gestanden haben könne.



23.

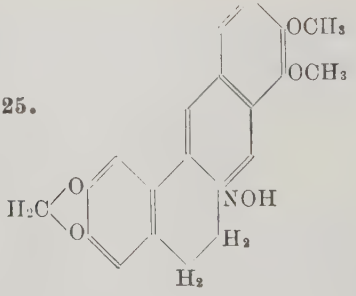


24.

Es könnte dann an der 4,5 (23) oder 5,6 (24) Stelle der Tetrahydroisochinolinring gestanden haben. Es ist jedoch nicht einzusehen, wie eine solche Kohlendioxydabspaltung bei der Oxydation eingetreten sein sollte. Es muß deshalb angenommen werden, daß die Säure 303⁰ nicht direkt am Aufbau eines Tetrahydroisochinolinringes beteiligt ist.

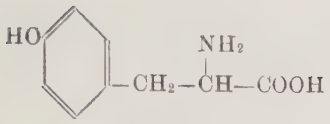
Aus den Ergebnissen der Untersuchung kann man sich im Verein mit phylogenetischen Erwägungen ein ungefähres Bild von der Formel des Oxyacanthins machen. Das Oxyacanthin findet sich in einer Pflanze, die als Hauptalkaloid das Berberin von der Formel

25.



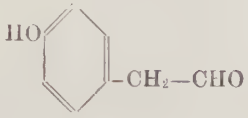
enthält.

Man kann sich den Aufbau dieser Base entstanden denken aus dem Eiweisspaltstück Tyrosin, einer p-Oxyphenylaminopropionsäure:



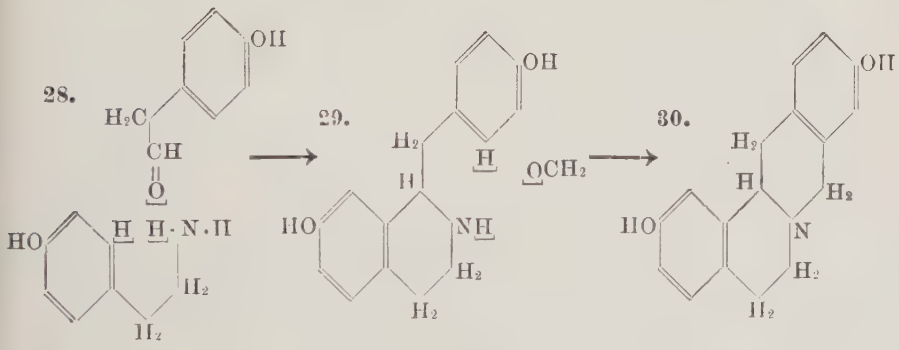
26.

Durch Dekarboxylierung geht diese Säure in p-Oxyphenyl-äthylamin, durch Oxydation (z. B. mit Wasserstoffsuperoxyd) in p-Oxyphenylazetaldehyd



27.

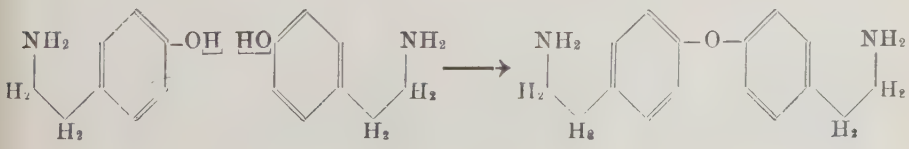
über. Diese beiden Körper können nach der allgemein anwendbaren Pictet'schen Kondensation miteinander reagieren zu einem Benzyltetrahydroisochinolin (29), das mit Formaldehyd das Ringsystem des



28. 29. 30.

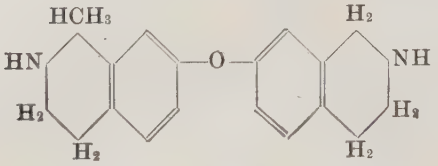
Berberins (25) ergibt.

Aehnlich können wir uns den Aufbau des Oxyacanthins denken. Die Muttersubstanz würde hier eine Diphenyläther-base, entstanden aus 2 Mol p-Oxyphenyläthylamin sein:



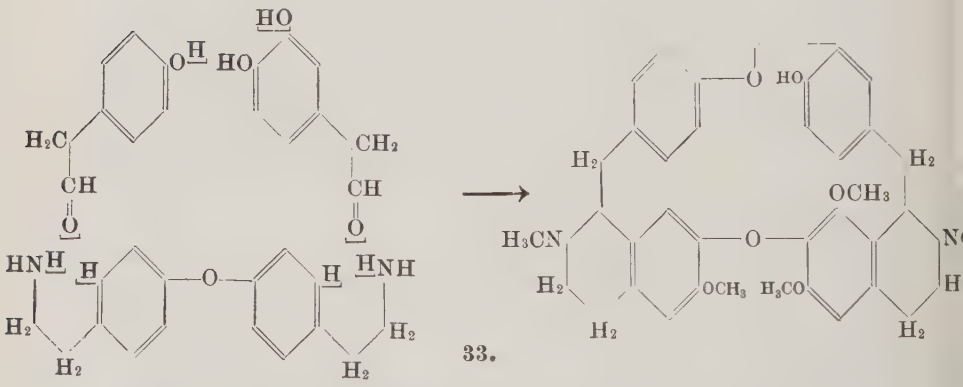
31.

Ein Protoalkaloid dieser Art könnte nach seiner Zusammensetzung die Nichtphenolbase $C_{19}H_{22}ON_2$ vom Schmelzpunkt 256° sein, der die Konstitution



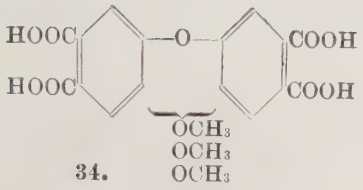
32.

zukommen könnte. Der Aufbau des Oxyacanthins wäre dann weiter in dem Sinne möglich, daß mit der Base 31 ein Mol Oxyphenylacetaldehyd und ein Mol Dioxyphenylacetaldehyd in der oben abgeleiteten Weise in Reaktion träten und zwischen den beiden Benzolkernen noch eine Diphenylätherbindung eingetreten wäre:



33.

Einer derartigen, mit drei Methoxylgruppen versehenen Base kommt die Zusammensetzung $C_{37}H_{10}O_6N_2$ zu, die der Spaeth'schen Formel entspricht. Die Stellung der Methoxylgruppen ist willkürlich an den Isochinolinkernen angenommen und nur aus Analogiegründen gewählt. Bei der Oxydation des am Phenol methylierten Oxyacanthins müßte neben der aufgeklärten Monomethoxydiphenylätherdikarbonsäure noch eine Trimethoxydiphenyläthertetrakarbonsäure entstehen:



34.

deren Anwesenheit, unter den Oxydationsprodukten nach dem bisherigen Stand der Untersuchung nicht als ausgeschlossen erscheint.

Bis jetzt entspricht die Formel den meisten Umsetzungen des Oxyacanthins und wird mit Vorbehalt als Arbeitsformel aufgestellt.

Praktischer Teil.

Gewinnung der Alkaloide aus den Mutterlaugen.

Der von der Firma Zimmer & Co. zur Verfügung gestellte Mutterlaugenextrakt aus der Wurzel von Berberis vulgaris stellte eine schwarzbraune, schwach saure, zähflüssige Masse dar, die nach verschiedenen Voruntersuchungen folgendermaßen behandelt wurde:

Jeweils 5 kg Extrakt wurden mit heißem Wasser mehrmals ausgezogen, bis eine schwarzbraune bröcklige Masse zurückblieb, die kein Alkaloid mehr enthielt. Die ungefähr 15 kg betragenden, vereinigten Auszüge wurden mit gesättigter Natriumkarbonatlösung unter starkem Rühren neutralisiert, wobei sich zuerst ein schmieriger, zusammenballender Niederschlag abschied. Die jetzt klare, braungelbe Lösung wurde abgegossen, portionsweise im Scheidetrichter vollends alkalisch gemacht und der entstandene amorphe Niederschlag in Aether geschüttelt. Durch das fraktionierte Fällen wurde eine Emulsionsbildung, die sonst beim Ausschütteln mit Aether eine Trennung der beiden Schichten unmöglich machte, vermieden. Der ätherischen Lösung wurden durch Ausschütteln mit 2%iger Salzsäure die Alkaloide entzogen. Aus der goldgelben Lösung schieden sich Alkaloide in gelben Warzen ab, die abgesaugt und nach dem Trocknen zur weiteren Verarbeitung zurückgestellt wurden. Aus 30 kg Extrakt wurden ca. 250 g Rohalkaloide erhalten.

Die schmierigen Natriumkarbonatniederschläge wurden mit trocknem Natriumsulfat und Natriumkarbonat in eine pulverige Masse verwandelt und im Perforator erschöpfend mit Aether ausgezogen. Die ätherische Alkaloidlösung wurde, der oben angegebenen Darstellung entsprechend, weiter behandelt und so nochmals 80 g Rohalkaloide erhalten.

Als bester Weg zur Trennung der Rohalkaloide erwies sich der in der Literatur angegebene. Versuche, die Rohalkaloide durch fraktioniertes Ausschütteln oder Umlösen zu trennen, führten nicht zum Ziel. Die Rohalkaloide wurden danach in Wasser gelöst und mit Natriumsulfat gesättigt, wobei sich der größte Teil der Basen als Sulfat amorph abschied. Nach dem Absaugen wurde die Lösung mit Natriumnitrat gesättigt und die ausgefallenen Nitrate wiederum abgenutscht. Da in der Lösung noch Spuren von Alkaloid vorhanden waren, wurde sie mit Natriumkarbonat alkalisiert

und ausgeäthert. Beim Einengen des Aethers hinterblieben 12 g eines amorphen Alkaloidgemisches.

Reindarstellung des Oxyacanthins.

Die mit Natriumsulfat gefällten Alkaloide wurden in Wasser gelöst, ammoniakalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Aus dem etwas eingeengten Aether schied sich das Oxyacanthin in Kristallen vom Schmelzpunkt 211° bis 212° ab. Obwohl E. Spaeth[18]) einen Schmelzpunkt von 216° für das Oxyacanthin angibt, gelang es trotz mehrfachen Umlösen des Sulfats und Chlorhydrats nicht, einen höheren Schmelzpunkt als den von 212° zu erreichen. Auf ein nochmaliges Umlösen des aus Aether abgeschiedenen Oxyacanthins wurde deshalb verzichtet. Beim weiteren Einengen der Aethermutterlaugen wurde eine gelbliche, amorphe Alkaloidmasse erhalten, aus der durch Verwandeln in das salzsaure Salz und nochmaliges Ausäthern reines Oxyacanthin gewonnen werden konnte. Die Ausbeute an Oxyacanthin betrug 175 g.

Darstellung des Berbamins.

Die wässerige Lösung der mit Natriumnitrat gefällten Alkaloide wurde ammoniakalisch gemacht und ausgeäthert. Beim Einengen des Aethers kristallisierten neben Ausscheidung amorpher Alkaloidmengen leicht gelb gefärbte Kristalle aus. Mehrmaliges Umlösen der Basen als salzsaures Salz und wiederholtes Ausäthern führten zur Gewinnung von insgesamt 65 g eines noch unreinen Berbamins, das nach Sintern von 130° an bei 150 bis 156° schmolz. Mehrmaliges Umlösen aus Alkohol führte zu einem reineren Präparat, dessen Schmelzpunkt nach Sintern von 136° an bei 156° lag.

Gewinnung einer Nichtphenolbase vom Schmelzpunkt 256°.

Das aus den Mutterlaugen der Nitratfällung gewonnene Alkaloidgemenge wurde in verdünnter Salzsäure gelöst und nach dem Alkalisieren mit 5%iger Natronlauge in Aether geschüttelt. Zur vollständigen Befreiung der ätherischen Lösung von Phenolbasen wurde noch solange mit Natronlauge geschüttelt, bis diese nichts mehr aufnahm. Die Aetherlösung wurde auf ein kleines Volum eingeengt, worauf sich 0,3 g eines bräunlichen Alkaloids abschieden, daß nach dem Verwandeln in das salzsaure Salz und nochmaligem Ausäthern als freie Base in schönen, reinweißen Nadeln vom Schmelzpunkt 256° (unk.) erhalten wurde. Nochmaliges Umlösen aus Methanol führte zu keiner Erhöhung des Schmelzpunktes.

[18]) l. c.

Analysen:
4,942 mg: 13,980 mg CO_2, 3,27 mg H_2O
4,718 mg: 13,360 mg CO_2, 3,20 mg H_2O
3,428 mg: 0,297 ccm N, 21°, 725 mm
2,995 mg: 0,265 ccm N, 21°, 725 mm

$C_{19}H_{22}ON_2$ (M. G. 294)	ber.	77,55% C	7,49% H	9,52% N
	gef.	77,22%	7,40%	9,56%
		77,28%	7,56%	9,77%

Die Mikrozeiselbestimmung ergab selbst nach einstündigem Sieden der Jodwasserstoffsäure keine Jodsilberabscheidung, sodaß die Base als methoxylfrei angesehen werden muß.

Die nicht kristallisierenden Nichtphenolbasen wurden mit Salzsäure neutralisiert und mit Natronlauge in 10 Fraktionen in Aether geschüttelt. Jedoch nur in der dritten und vierten Fraktion konnte eine geringe Kristallbildung erzielt werden. Die Kristalle erwiesen sich durch ihren Schmelz- und Mischschmelzpunkt als identisch mit der Base 256°. Die restlichen Anteile der dritten und vierten Fraktion blieben amorph und bildeten wie auch die übrigen Fraktionen einen Lack, der sich beim Stehenlassen an der Luft unter Annahme eines pyridinartigen Geruchs schnell dunkelbraun färbte. Eine Kristallisation der einzelnen Fraktionen als Chlorhydrat, Bromhydrat, Sulfat, Nitrat und Perchlorat trat wegen der Leichtlöslichkeit, bzw. schmierigen Ausfallens des Perchlorats nicht ein. Ebenso scheiterten Kristallisationsversuche der Basen aus Alkohol und Petroläther. Das Gesamtgewicht der nicht kristallisierenden Nichtphenolbasen betrug rund 5 g.

Ca. 1 g des Nichtphenolbasengemisches wurde auch noch durch Ausschütteln der Oxyacanthinmutterlaugen mit Natronlauge erhalten. Die Aufarbeitung des Gemischs in der oben beschriebenen Weise führte jedoch nicht zu einer Gewinnung der Base 256°.

Wiederholung des Versuchs, das basisch salzsaure Salz des Oxyacanthins herzustellen.

Unter denselben Bedingungen, wie sie I. Gadamer und W. von Bruchhausen beschrieben haben, wurden 2 g Oxyacanthin in 100 ccm Weingeist gelöst und mit einem Aequivalent Salzsäure (= 32.5 ccm n 10 HCl) versetzt. Auf dem Wasserbade wurde der Alkohol verjagt, wobei sich das Alkaloid in braunen Flocken abschied, nachdem die Lösung beim Erwärmen eine gelbe Färbung angenommen hatte. Beim Schütteln mit Chloroform ging der größte Teil in dieses hinein. Der Chloroformlösung wurde durch Ansäuern das Alkaloid entzogen, und die wässerige Lösung ammoniakalisch gemacht. Beim Schütteln mit Aether trat eine starke Emulsionsbildung auf. Die Farbe der Emulsion war rötlich bis

violett. Nach halbtägigem Stehen setzte eine unvollkommene Trennung der beiden Schichten ein. Die wässerige Schicht wurde noch mehrmals mit Aether geschüttelt, wobei stets gleichstarke Emulsionsbildung auftrat. Beim Einengen der vereinigten Aetherlösungen blieb eine harzige amorphe Alkaloidmasse zurück, die mit wenig Methanol aufgenommen wurde. Nach kurzer Zeit kristallisierten in der Methanollösung feine, verfilzte Nadeln aus, die abgesaugt und getrocknet wurden. Der Schmelzpunkt lag bei 259° bis 260°. Nach nochmaligem Umlösen aus Methanol schmolz die Base scharf bei 260°. Die Ausbeute betrug 0,32 g.

Das spezifische Drehungsvermögen betrug

$(\alpha)\,D_{20}$ −94,9° (0,2476 g in 10 ccm Methanol: −2,35°, l = 1).

Die Titration führte zum Molekulargewicht 616,2 für die verdoppelte Formel, jedoch war der Umschlag nicht scharf. 0,1481 g neutralisierten 4,50 ccm n 10 HCl (Methylrot als Indicator).

Die Molekulargewichtsbestimmungen führten zur Größenordnung des Oxyacanthins.

0,0255 g in 0,2148 g Kampher : 7,3° Depression, M. G. 650.
0,1106 g in 15,75 g Eisessig : 0,051° Depression, M. G. 537.

Analysen:

4,839 mg : 12,850 mg CO_2, 2,91 mg H_2O
5,158 mg : 13,670 mg CO_2, 3,04 mg H_2O
5,193 mg : 13,78 mg CO_2, 3,25 mg H_2O
5,106 mg : 13,46 mg CO_2, 3,00 mg H_2O.
2,970 mg : 0,137 ccm N, 22° 725 mm
3,050 mg : 0,137 ccm N, 23° 726 mm
2,882 mg : 0,122 ccm N, 20° 758 mm

Berechnet für $C_{36}H_{38}O_6N_2$ (M. G. = 594) :
C = 72,72% H = 6,45% N = 4,71%

für $C_{35}H_{38}O_6N_2$ (M. G. = 582)
C = 72,16% H = 6,58% N = 4,81%

gef. C = 72,44% H = 6,73% N = 5,09%
72,29% 6,60% 4,95%
72,37% 7,00% 4,92%
71,84% 6,58%

Methoxylbest.

4,841 mg : 5,748 mg AgI
6,495 mg : 7,745 mg AgI
3,740 mg : 4,25 mg AgI
3,760 mg : 4,34 mg AgI

$C_{36}H_{38}O_6N_2$ (M. G. = 594) ber. 3 OCH_3 = 15,6%
gef. 15,6% 15,7% 15,0% 15,3% OCH_3.

Methylimidbest. (aus den 2 letzten Methoxylbest.)

3,740 mg : 2,59 mg AgI
3,760 mg : 2,44 mg AgI

$C_{36}H_{38}O_6N_2$ ber. 2 CH_3 = 5,0%
gef. 4,4% 4,2% CH_3.

Die wässerige Schicht der Aetheremulsion wurde mit Chloroform versetzt und ausgeschüttelt. Beim Einengen der Chloroformlösung schied sich ein brauner Lack ab, der auch durch Umlösen aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht kristallisiert erhalten werden konnte. Auch fraktioniertes Ausschütteln der Base in Chloroform führte nicht zu einer Trennung oder Kristallisation. Ebenso negativ verlief eine fraktionierte Fällung der Basen mit Quecksilberchlorid, da nach dem Entquecksilbern der einzelnen Fraktionen und Ausschütteln mit Chloroform in allen Anteilen nur ein Lack, gleich dem Ausgangskörper, zurückerhalten wurde.

Da es nicht ausgeschlossen erschien, daß vielleicht der Luftsauerstoff unter den obwaltenden Umständen beim Einengen der alkoholischen Lösung eine schwache Oxydation, ähnlich einer Merkuriazetatoxydation, veranlaßt hätte, wurde versucht, einen Teil des nicht kristallisierenden Lackes in salzsaurer Lösung mit platiniertem Zink zu reduzieren. Unter lebhafter Wasserstoffentwickelung trat unter Abscheidung eines Zinkdoppelsalzes Aufhellung der Flüssigkeit ein. Nach dem Alkalisieren mit viel Ammoniak und Schütteln mit Aether entstand jedoch wieder eine schwer trennbare Emulsion. Nach der Trennung der Schichten wurden aus dem Aether nur Spuren von Alkaloid erhalten, aus denen noch Base 260° herausgearbeitet werden konnte. Wurde die wässerige, ammoniakalische Emulsionsschicht mit Chloroform geschüttelt, so wurde aus diesem wieder ein amorpher Körper erhalten, der die Eigenschaften des Ausgangsmaterials besaß.

Verschiedene Versuche zur Darstellung der Base 260°.

1. Ohne Salzsäurezusatz.

0,5 g Oxyacanthin wurden in 20 g Methanol gelöst und nach Zusatz von 10 ccm Wasser auf dem Wasserbade eingedampft. Beim Aufarbeiten des schwach gelblich gefärbten Rückstandes konnten 0,45 g Oxyacanthin zurückerhalten werden. Die Spaltung ist demnach nicht eingetreten.

2. Mit ½ Aequivalent Salzsäure.

1 g Oxyacanthin wurde in 40 g Methanol gelöst und nach Zusatz von 8,1 ccm n/10 Salzsäure eingedampft. Es trat Gelbfärbung ein. Nach dem Lösen in verdünnter Salzsäure kristallisierten 0,15 g Oxyacanthinchlorhydrat aus, die

als freie Base identifiziert wurden. Die Mutterlaugen gaben, ammoniakalisch mit Aether geschüttelt, dieselbe rotviolette Emulsion, wie sie beim ersten Versuch beobachtet war. Aus dem Aether konnten neben nicht kristallisierenden Anteilen 0,25 g Oxyacanthin zurückgewonnen werden. Die Spaltung war demnach nicht vollkommen eingetreten.

3. Mit 1½ Aequivalent Salzsäure.

1 g Oxyacanthin mit 1½ Aequivalent Salzsäure versetzt, ergab bei gleicher Versuchsanordnung dieselben Erscheinungen des Versuchs mit einem Aequivalent Salzsäure. Aus der Aetherausschüttelung konnten 0,12 g Base 260° gewonnen werden.

4. Mit 2 Aequivalenten Salzsäure.

Beim Wiederholen des Versuchs mit 2 Aequivalenten Salzsäure trat nur geringe Emulsionsbildung ein. Aus dem Aether konnte das Oxyacanthin fast quantitativ zurückgewonnen werden.

5. Wurde statt Weingeist Azeton als Lösungsmittel verwendet, so wurde bei Anwendung eines Aequivalents Salzsäure ein Gemisch von freier Base und Salz erhalten, wie durch Schütteln mit Chloroform festgestellt wurde. Eine Spaltung war nicht eingetreten. Auch bei Anwendung des Oxyacanthinmethyläthers und des Homolgen oder Isomeren des Oxyacanthins, des Berbamins, trat bei Anwendung eines Aequivalents Säure und Methanol als Lösungsmittel eine Spaltung nicht ein, ebensowenig aber auch die Bildung eines basischen Salzes, da ungefähr die Hälfte der angewendeten Substanz als freie Base in Chloroform geschüttelt werden konnte.

Zerewitinoffbestimmung des Oxyacanthins.

Um eine endgültige Entscheidung über die Anwesenheit nur eines aktiven Wasserstoffatoms im Oxyacanthin herbeizuführen, wurde die Zerewitinoffbestimmung ausgeführt. Sie bestätigte, daß außer der phenolischen Hydroxylgruppe keine andere auf Grignards Reagenz wirkende Gruppe vorlag.

0,1975 g Oxyacanthin in 20 ccm Pyridin gelöst, gaben mit 5 ccm Magnesiumjodmethyl in Amyläther 8,0 ccm Methan bei 20° 755 mm.

$C_{38}H_{42}O_6N_2$ ber. 1OH = 2,73%
gef. 2,86% OH.

Erhitzen des Oxyacanthins über den Schmelzpunkt.

0,5 g Oxyacanthin wurden im Wasserstoffstrom 10 Min. auf 225° erhitzt. Die gelbe Schmelze wurde in verd. Salzsäure gelöst und nach dem Alkalischmachen mit Natrium-

karbonat in Aether geschüttelt. Aus dem Aether kristallisierte unverändertes Oxyacanthin quantitativ aus.

Darstellung des Oxyacanthinmethyläthers.

Der für mehrere Reaktionen erforderliche Oxyacanthinmethyläther wurde nach der von I. Gadamer und W. von Bruchhausen angegebenen Vorschrift dargestellt. Die Ausbeute an reinem Oxyacanthinmethylätherchlorhydrat betrug 65 bis 70% des angewendeten Oxyacanthins. Wurde nach der Spaeth'schen Vorschrift mit naszierendem Diazomethan aus Natriummethylatlösung und Nitrosomethylurethan in Aether gearbeitet, so betrug die Ausbeute nur bis zu 40%.

5,503 mg Sbst.: 7,170 mg AgI

$C_{39}H_{44}O_6N_2 \cdot 2HCl$ ber. 4 OCH_3 17,4

gef. OCH_3 17,2

Darstellung des Oxyacanthinäthyläthers.

4,5 g Oxyacanthin wurden in 150 ccm Aether gelöst und mit 15 ccm 25%iger alkoholischer Kalilauge und 7,5 ccm Nitrosomethylurethan 2 Stunden am Rückflußkühler schwach am Sieden gehalten. Nach Abdestillation des überschüssigen Diazomethans wurde der braune harzige Rückstand angesäuert und nach dem Alkalisieren mit Natronlauge in Aether geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde durch mehrfaches Schütteln mit Natronlauge phenolfrei gemacht; beim Einengen der Lösung hinterblieb eine gelbe harzige Masse, die, mit den üblichen Lösungsmitteln behandelt, nicht in einen kristallisierten Zustand überführt werden konnte. Kristallisationsversuche als Chlorhydrat, Bromhydrat und Sulfat führten in jedem Fall zu einer Gallerte, die nicht verarbeitet werden konnte. Der Aetherrückstand wurde deshalb gepulvert und bei 60° im Vakuum getrocknet.

Zeiselbestimmung:

4,20 mg Sbst.: 6,402 mg Ag I

$C_{36}H_{32}O_2N_2$, 3 OCH_3, OC_2H_5 (M. G. = 650) ber. 4 AgI = 6,1 mg.

Der Hofmannsche Abbau des Methylätheroxyacanthins.

Zuerst wurde der von Spaeth beschriebene Abbau des Oxyacanthins über das durch Jodmethyl in Natriummethylatlösung auch an der Phenolgruppe methylierte Oxyacanthinjodmethylat versucht. Eine direkte Verkochung des Jodmethylats mit Natronlauge führte jedoch zu einer äußerst schlechten Ausbeute an Methinbase, die allerdings nach der Umsetzung des Jodmethylats mit Chlorsilber und Verkochung des Chlor-

methylats etwas gesteigert werden konnte. Beim Ausschütteln des in Aether gelösten Methinbasengemischs mit verdünnter Natronlauge zeigte sich, daß die Methylierung der Phenolgruppe schlecht verlaufen war, da fast 50% der Methinbase dem Aether entzogen werden konnten.

So wurde auf das von Gadamer[19]) angegebene Verfahren zur Methylierung von Phenolgruppen mit Dimethylsulfat zurückgegriffen, das fast quantitative Ausbeuten an phenolmethylierter Methinbase lieferte. 10 g fein gepulvertes Oxyacanthin wurden mit 175 ccm 5%iger Natronlauge und 20 ccm Dimethylsulfat geschüttelt. Unter Erwärmen ging das Oxyacanthin durch Bildung der quartären Base in Lösung. Nach weiterem Zusatz von 20 ccm Dimethylsulfat wurde unter Schütteln die Reaktion durch häufigen Zusatz von Natronlauge möglichst neutral gehalten. Nach Verbrauch des Dimethylsulfats wurde die Lösung mit 200 g 50%iger Natronlauge versetzt und 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde das abgeschiedene Methinbasengemisch von der Lauge abgehoben, in verdünnter Schwefelsäure gelöst und die Lösung nach dem Alkalisieren mit Natronlauge mit Aether geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mehrmals mit Natronlauge geschüttelt, bis diese kein Alkaloid mehr aufnahm. Nach dem Einengen der phenolbasenfreien Aetherlösung schieden sich 6,5 g Methinbase in zu Rosetten zusammengesetzten Stäbchen ab. Aus den 2,8 g betragenden Mutterlaugen wurde durch Umlösen aus Alkohol noch 0,5 g der kristallisierten Methinbase erhalten. Der Schmelzpunkt der kristallisierten Methinbase lag bei 152°. Umlösen aus Methanol führte zu keiner Erhöhung. Eine Polarisation ergab Inaktivität der Base.

4,756 mg Sbst. : 12,870 mg CO_2, 3,02 mg H_2O
5,081 mg „ 13,780 mg CO_2, 3,14 mg H_2O

$C_{40}H_{46}O_6N_2$ (M. G. = 650) ber. C = 73,85, H = 7,08
gef. C = 73,80, H = 7,10
73,96, 6,92

Die Mutterlaugen lenkten den polarisierten Lichtstrahl schwach nach links ab. Sie wurden mit Salzsäure neutralisiert und mit Natronlauge in 5 Fraktionen in Aether geschüttelt. Es konnte jedoch eine Kristallisation der einzelnen Fraktionen nicht erzielt werden.

Darstellung des stickstoffreien Körpers.

2 g inaktiver Methinbase 152° wurden in 20 ccm 5%iger Natronlauge suspendiert und mit 2 ccm Dimethylsulfat ge-

[19]) l. c.

schüttelt, bis sämtliches Dimethylsulfat verbraucht war. Die Lösung wurde mit 50 ccm 15%iger Natronlauge am Rückfluß eine Stunde erhitzt und am absteigenden Kühler 30 ccm abdestilliert. Beim Kochen entwichen Ströme von Trimethylamin. Der bröcklige, gelbe Rückstand war in Chloroform, Aether und Alkohol schwer löslich. Aus Methanol wurden 0,9 g eines stickstoffreien Körpers (Probe nach Lassaigne negativ) erhalten, der in Prismen kristallisierte und bei 243° schmolz. Der erst einmal kristallisierte Körper war in Methanol nur durch langes Kochen in großer Verdünnung wieder in Lösung zu bringen.

Die Verbrennungen ergaben Werte, die im Kohlenstoffgehalt ungefähr 10% unter dem berechneten Wert lagen. Einen Fingerzeig, wo der Fehler zu suchen war, gab eine Mikrostickstoffbestimmung nach Dumas, bei der beträchtliche Mengen eines Gases im Azotometer aufgefangen wurden. Wie schon häufiger beobachtet ist, scheint durch Mangel an Verbrennungswasser sehr reines Kohlenoxyd zu entstehen, das durch Kupferoxyd nicht oxydiert wird. Eine Verbrennung auf nassem Wege wäre für die genaue Bestimmung dienlich. Eine Molekularbestimmung nach Rast versagte wegen der Schwerlöslichkeit der Substanz in Kampfer. Andere kryoskopische oder ebullioskopische Methoden wurden aus demselben Grunde nicht ausgeführt.

Der Abbau des Aethylätheroxyacanthins zur Methinbase.

In der Annahme, daß das Dijodmethylat des Oxyacanthinäthyläthers vielleicht bessere Eigenschaften als der Aethyläther selbst besäße, wurden 0,3 g Aethylätheroxyacanthin mit einigen Tropfen Jodmethyl und 1 ccm Alkohol versetzt. Nach längerem Stehen schieden sich jedoch nur schmierige Massen aus, die nicht kristallisiert erhalten werden konnten. So wurde auf die Gewinnung eines Zwischenprodukts beim Abbau verzichtet.

4 g Aethylätheroxyacanthin wurden mit 5 ccm Dimethylsulfat in alkalischer Suspension methyliert und die Lösung mit 40 ccm 50%iger Natronlauge verkocht. Die ausgeschiedenen Methinbasen wurden in ähnlicher Weise wie bei dem Abbau des Methyläthers aufgearbeitet, wobei 2,1 g einer kristallisierten, inaktiven Methinbase vom Schmelzpunkt 126° erhalten wurden.

Die Analysenwerte erscheinen, selbst für die Spaeth'sche Formel berechnet, im Kohlenstoffwert etwas zu niedrig.

5,338 mg Sbst.: 14,410 mg CO_2, 3,41 mg H_2O
5,190 mg „ 13,990 mg CO_2, 3,33 mg H_2O

$C_{41}H_{48}O_6N_2$ (M. G. = 664) ber. C = 74,09 H = 7,23
gef. C = 73,63 H = 7,15
73,54 7,18

Merkuriazetatoxydation des Methylätheroxyacanthins.

2,24 g Methylätheroxyacanthinchlorhydrat (= 2 g freie Base) wurden in Wasser gelöst und natriumkarbonatalkalisch quantitativ in Aether geschüttelt. Die Aetherlösung wurde eingeengt, der Rückstand mit 1 ccm Eisessig aufgenommen und die Lösung durch Wasserzusatz auf 40 ccm gebracht.

10 ccm (= 0,5 g Methylätheroxyacanthin) wurden mit einer Lösung von 5 g Merkuriazetat in 40 ccm Wasser versetzt, und auf dem Wasserbade 2½ Stunden erhitzt. Nach 10 Minuten trat Gelbfärbung, nach weiteren 10 Minuten Abscheidung von Merkuroazetat ein. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert und das Filtrat nochmals auf dem Wasserbade erwärmt; es fand keine Abscheidung von Merkuroazetat mehr statt. Die ursprüngliche Drehung betrug $+2{,}75^0$ im Dezimeterrohr. Nach der Oxydation betrug die Drehung $+0{,}5^0$ (berechnet auf die gleichen Volumina). Die abgeschiedene und getrocknete Merkuroazetatmenge betrug 0,85 g. Dies entspricht einer Aboxydation von 4 H oder Eintritt von zwei O. Die Lösung wurde mit Quecksilber zur Entfernung des überschüssigen Merkuroazetats geschüttelt, und das abgeschiedene Merkuroazetat gewogen. Dabei wurde ein Fehlbetrag von 0,8 g Merkuriazetat festgestellt, dessen Quecksilber organisch gebunden sein mußte. Durch Einleiten von Schwefelwasserstoff konnte die Lösung entquecksilbert werden. Das Filtrat vom Quecksilbersulfidniederschlag wurde eingeengt, wobei sich ein braungelber Niederschlag abschied, der nicht kristallisiert erhalten werden konnte.

Durch eine Reduktion konnte vielleicht der Oxyacanthinmethyläther oder ein Stereomeres zurückgewonnen werden. Das amorphe Oxydationsprodukt wurde deshalb in Wasser gelöst und mit Zink und Schwefelsäure reduziert. Die gelbe Lösung hellte sich bald unter Abscheidung eines Zinkdoppelsalzes auf. Nach Zugabe von Alkohol wurde zu Ende reduziert. Nach der Filtration wurde stark ammoniakalisch gemacht und ausgeäthert. Die Aetherlösung hinterließ beim Einengen ca. 0,1 g einer Base, die nicht kristallisiert erhalten werden konnte. Sie ging auf Zusatz von Salzsäure leicht in Lösung. Eine Reduktion hatte demnach stattgefunden, wenn auch der Methyläther selbst nicht entstanden war, da sein gut kristallisierendes Chlorhydrat nicht gefunden werden konnte.

Zu denselben Resultaten führte ein Ansatz von 0,5 g Methylätheroxyacanthin beim Stehenlassen bei Zimmertemperatur. Eine Abscheidung von Merkuroazetat trat nach 10 Tagen ein und war nach ungefähr 6 Monaten beendet. Die Drehung war auf +0 zurückgegangen; die abgeschiedene Merkuroazetatmenge entsprach etwa 4,6 H. Bei der Reduktion entstand ein Produkt, das die Eigenschaften der bei der oben beschriebenen Reduktion erhaltenen Base besaß.

Oxydation des Methylätheroxyacanthins mit Kaliumpermanganat.

1 g Methylätheroxyacanthinchlorhydrat wurde in Wasser gelöst und mit frisch gefälltem Silbersulfat zum Sulfat umgesetzt. Die vom überschüssigen Silbersulfat durch Einleiten von Schwefelwasserstoff befreite Lösung wurde mit Kalilauge bis zur schwachen Trübung versetzt und mit Wasser auf 500 ccm verdünnt. Hierauf wurde unter Rühren tropfenweise 1%ige Kaliumpermanganatlösung bis zur bleibenden Rosafärbung zugesetzt, wozu 300 ccm erforderlich waren, was rund 20 Sauerstoffatomen entspricht. Der Braunstein wurde durch Einleiten von Schwefeldioxyd gelöst und die Lösung mit Salzsäure angesäuert, worauf sich Säuren in weißen Flocken ausschieden. Beim Ausschütteln mit Aether konnte erst nach Zusatz von 2 l eine Lösung erzielt werden. Beim Einengen des Aethers verblieben 0,65 g harziger Säuren, die sich in Alkalien mit gelber Farbe lösten und auf Zusatz von Säuren wieder flockig ausfielen. Ihr Schmelzpunkt lag nach Sintern von 220° ab bei 280°. Die stickstofffreien Säuren waren außer in Alkohol in den gewöhnlichen Lösungsmitteln schwer löslich. In der Annahme, daß fraktioniertes Ausschütteln eine Trennung der Säuren herbeiführen könnte, wurden 0,5 g Säuren mit Kalilauge neutralisiert und mit Salzsäure in 5 Fraktionen in Aether geschüttelt, wobei zum jedesmaligen Einschütteln $^1/_2$ l Aether erforderlich war. Beim Einengen schieden sich in der ersten und zweiten Fraktion neben harzigen Massen gelbe warzenförmige Kristalle ab, die beim Auskochen des Rückstandes mit Aether ungelöst blieben. Die Ausbeute betrug 0,08 g. Der Schmelzpunkt lag unscharf bei 290°. Die Methoxylbestimmung der Säure bereitete wegen ihrer Unlöslichkeit in Jodwasserstoffsäure Schwierigkeiten. Erst durch Zusatz genügender Mengen Essigsäureanhydrid konnten übereinstimmende Höchstwerte erhalten werden.

8,550 mg Sbst. : 7,102 mg AgI
7,332 mg „ 6,201 mg AgI.
gef. 11,0 11,2 OCH_3

Oxydation der Methylätheroxyacanthinmethinbase 152°.

Da die Oxydation des Methylätheroxyacanthins nicht sehr aussichtsreich erschien, wurde die Oxydation der Methinbase in Angriff genommen.

5 g Methylätheroxyacanthinmethin 152° wurden mit verdünnter Schwefelsäure in Lösung gebracht und die mit Wasser auf 600 ccm verdünnte Lösung mit Kalilauge bis zur beginnenden Trübung versetzt. Der Verbrauch an Kaliumpermanganatlösung (5%ig) betrug 410 ccm bis zur bleibenden Rosafärbung. Vom Braunstein wurde abgesaugt und der Braunstein mit heißem Wasser so oft ausgezogen, bis das Filtrat beim Ansäuern keine Trübung mehr gab. Die vereinigten, wässerigen Auszüge wurden mit Salzsäure angesäuert und die flockig ausfallenden Säuren abgesaugt und im Vakuum über Aetzkalk getrocknet. Die Ausbeute betrug 3,2 g.

Da in einer Probe des Filtrats der in Wasser schwer löslichen Säuren mit Mayers Reagenz ein Niederschlag ausfiel, wurde das gesamte Filtrat mit Kaliumquecksilberjodidlösung gesättigt, die stickstoffhaltigen Quecksilbersalze abgesaugt und getrocknet. Ihr Gewicht betrug 0,45 g. Zur Reindarstellung wurden sie in Wasser suspendiert, mit Schwefelwasserstoff entquecksilbert und durch Schütteln mit Silberchlorid entjodet. Beim Einengen der filtrierten Lösung im Vakuum schieden sich gelbliche, harzige Massen ab, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten und sich beim Stehen an der Luft bald braun färbten. Ihre Bearbeitung wurde vorläufig zurückgestellt.

Das Filtrat vom Quecksilberniederschlag wurde im Vakuum auf ein kleines Volum eingeengt und zur Gewinnung der wasserlöslichen Säuren mit Aether erschöpfend perforiert. Aus der eingeengten Aetherlösung konnten Kristalle herausgearbeitet werden, die nach dem Umlösen aus wenig Wasser bei 101° schmolzen und durch ihren Mischschmelzpunkt als Oxalsäure identifiziert wurden. Vor ihrer Reindarstellung betrug die Kristallmenge 0,24 g, die Gesamtmenge an wasserlöslichen Säuren 0,45 g. Die oxalsäurefreien Säuren waren schmierig und ohne Kristallisationsvermögen.

Die wasserunlöslichen Säuren hatten die Eigenschaften der bei der Oxydation des Methylätheroxyacanthins erhaltenen Säuren. Da eine Fraktionierung für größere Mengen Säure wegen ihrer Schwerlöslichkeit in Aether zu umständlich erschien, wurde nochmals nach einem geeigneten Lösungsmittel gesucht, das schließlich im Eisessig gefunden wurde. Hierin löste sich ungefähr die Hälfte des Säuregemischs auf, während die andere Hälfte erst beim Kochen mit Eisessig in

größerer Verdünnung in Lösung ging. Die in Eisessig schwer lösliche Säure schmolz nach ihrer Isolierung bei 300°, durch Umkristallisation konnte der Schmelzpunkt auf 303° erhöht werden.

Die in Eisessig lösliche Säure wurde durch Verdünnen des Eisessigs mit viel Wasser wieder ausgefällt, abgesaugt und getrocknet. Wurde dagegen die Eisessiglösung durch Einengen konzentriert, so hinterblieb ein schmieriger Rückstand, der sich an der Luft dunkelbraun färbte. Die durch Ausfällen mit Wasser gewonnene Säure stellte ein amorphes, gelbliches Pulver dar, dessen Schmelzpunkt nach Sintern von 220° ab bei 260 bis 270° lag. Die Ausbeute betrug 1,3 g. Da allem Anschein nach ein Säuregemisch vorlag, das vielleicht noch ein Zwischenprodukt der Säure 303° enthielt, so hätte durch eine Nachoxydation vielleicht noch Säuree 303° erhalten werden können. Diese Vermutung wurde jedoch nicht bestätigt.

1 g der in Eisessig löslichen Säure wurde mit verdünnter Natronlauge neutralisiert, und die auf 100 ccm verdünnte Lösung auf dem Wasserbade mit 1%iger Kaliumpermanganatlösung versetzt. Nach Verbrauch weniger Kubikzentimeter war jedoch die Oxydation beendet. Es wurde daher auch bei der Aufarbeitung wieder eine Säure erhalten, die die Eigenschaften des Ausgangsprodukts hatte. In Eisessig war sie bis auf Spuren leicht löslich.

Die Titration ergab das Molekulargewicht 228 für eine einbasische Säure berechnet. Der Umschlagspunkt war äußerst unscharf.

71,22 mg Sbst. neutralisierten ca. 3,12 ccm n/10 KOH (Phenolpht. als Indic.).

Eine Methoxylbestimmung (bei Anwendung gleicher Teile Jodwasserstoffsäure [1,9] und Essigsäureanhydrid) ergab 17,63% OCH_3.

5,36 mg Sbst.: 7,16 mg AgI

Wie später gezeigt werden soll, konnte von der Säure 303° ein gut kristallisierender Ester durch Methylieren mit Diazomethan erhalten werden. Bei diesen Säuren trat beim Behandeln mit Diazomethan nur geringe Stickstoffentwicklung ein. Aus der Aetherlösung konnten nur geringe Mengen Ester erhalten werden, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Die Konstitution der Säure 303°.

Da die Reindarstellung und Untersuchung der in Eisessig schwerlöslichen Säure Schwierigkeiten bereitete, wurde

eine Veresterung in Betracht gezogen. Nach der üblichen Weise wurden 0,5 g Säure mit 10 ccm 6%iger methylalkoholischer Salzsäure drei Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Methanols und Aufnehmen des Rückstandes mit Aether schied sich jedoch fast die gesamte Säure ab. Eine Veresterung war nicht eingetreten. Dagegen gelang die Veresterung durch Einwirkung von Diazomethan. 1 g Säure wurde mit einer aus 5 ccm Nitrosomethylurethan bereiteten, ätherischen Diazomethanlösung übergossen. Unter lebhafter Stickstoffentwicklung ging die Säure nach wenigen Stunden bis auf wenige Flocken in Lösung. Nach der Filtration wurde vom überschüssigen Diazomethan abdestilliert. Der sirupöse Rückstand erstarrte zu einer gelblichen großkristallinen Masse vom Schmelzpunkt 95°. Durch Umlösen aus viel Petroläther wurde der Ester in rein weißen Kristallen vom Schmelzpunkt 96° erhalten. Um völlig sicher zu gehen, daß ein einheitlicher Körper vorlag, wurde der Ester bei 12 mm Druck destilliert. Zwischen 220° und 230° ging er unzersetzt über. Der durch Animpfen kristallisiert erhaltene Ester schmolz scharf bei 96°.

Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden nach Rast, und ebullioskopisch mit Azeton als Lösungsmittel ausgeführt.

3,43 mg Sbst. in 34,26 mg Kampfer gaben 13° Depression.
77,40 mg „ in 3,56 g Azeton gaben 0,130° Siedepktserhöh.
M. G. gef. 308 301.

Methoxylbest.

6,16 mg Sbst.: 13,40 mg AgI
4,076 mg „ 8,80 mg AgI
3,93 mg „ 8,53 mg AgI
gef. OCH_3 28,7 28,53 28,81

Analysen:

4,987 mg Sbst.: 11,730 mg CO_2, 2,34 mg H_2O,
4,650 mg „ 11,050 mg CO_2, 2,22 mg H_2O,
4,924 mg „ 11,720 mg CO_2, 2,30 mg H_2O.

$C_{17}H_{16}O_6$ ber. C = 64,56 H = 5,06
gef. C = 64,29 H = 5,26
C = 64,81 H = 5,34
C = 64,78 H = 5,34.

Für die Annahme der Formel $C_{17}H_{16}O_6$ vom M. G. 316 sprachen die Ergebnisse der Molekulargewichtsbestimmungen. Die Bestimmung der Verseifungszahl des Esters ergab ein Molekulargewicht von 284 für eine Dikarbonsäure, während für eine durch Verseifung des Esters entstandene Dikarbonsäure von der Formel $C_{15}H_{12}O_6$ 288 berechnet wird.

0,5742 Sbst. brauchten 7,2 ccm n/2 alkoh. KOH zur Verseifung.

Verseifungszahl des Esters $C_{17}H_{16}O_6$ ber.: 358
gef. 352.

Für die Annahme einer Methoxylgruppe würde sich für den Ester 29,4% berechnen, ein Wert, der durch die schwere Verseifbarkeit der Methoxylgruppe nicht ganz erreicht wurde.

Um zu einer reinen Analysensubstanz der Säure 303° zu gelangen, wurde die Titrationslösung aus der Bestimmung der Verseifungszahl mit Wasser verdünnt, die Säure durch Ansäuern mit Salzsäure in Freiheit gesetzt, unter öfterem Waschen mit viel Wasser abgesaugt und über Phosphorpentoxyd und Aetzkali bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. (Die aus Essigsäure umkristallisierte Säure war zu analytischen Bestimmungen nicht geeignet, da ihr hartnäckig Essigsäure anhaftete, die selbst durch Trocknen bei höherer Temperatur nicht entfernt werden konnte.)

Analysen:

4,929 mg Sbst.: 11,190 mg CO_2, 1,89 mg H_2O,
4,700 mg „ 10,702 mg CO_2, 1,84 mg H_2O.

$C_{15}H_{12}O_6$ ber. C = 62,50 H = 4,17
gef. C = 61,92 H = 4,29 C = 62,10 H = 4,38.

(Der etwas zu geringe Kohlenstoffwert ist vielleicht durch die Schwerverbrennlichkeit der Säure zu erklären.)

Die Titration führte zum Molekulargewicht 287, welches dem berechneten sehr nahe kommt.

98,22 mg Sbst. verbrauchten 6,76 ccm n/10 NaOH
(Phenolpht. als Indic.)

$C_{15}H_{12}O_6$ ber. M. G. 288. gef. 287.

Die Methoxylbestimmung der Säure bot wegen ihrer völligen Unlöslichkeit in Jodwasserstoffsäure Schwierigkeiten. Erst die Anwendung eines Gemischs von Jodwasserstoffsäure (sp. G. = 1,96) und Essigsäureanhydrid ergab einwandfreie Werte für die Annahme einer Methoxylgruppe.

4,78 mg Sbst.: 3,64 mg AgI,
7,64 mg „ 6,04 mg AgI.

$C_{15}H_{12}O_6$ ber. 1 OCH_3 10,7, gef. 10,1 10,4 OCH_3.

Die Säure sublimierte, etwas über den Schmelzpunkt erhitzt, und setzte sich in langen, großen Nadeln am Sublimationsfänger ab. Der Schmelzpunkt des Sublimates lag bei 296°. Es scheint also eine geringe Zersetzung eingetreten zu sein.

Zinkstaubdestillation der Säure 303°.

Die Zinkstaubdestillation der Säure 303° sollte zu einer Ermittelung des Kerngerüstes führen, da angenommen werden konnte, daß durch die starke Reduktionswirkung eine Elimination der Methoxyl- und Karboxylgruppen erfolgen würde. 0,5 g Säure wurden nach Mischung mit 5 g Zinkstaub in ein Verbrennungsrohr gebracht, und dem Gemisch eine 15 cm lange Schicht Zinkbimsstein vorgelagert. Nach einhalbstündigem Durchleiten von Wasserstoff wurde das Rohr im Wasserstoffstrom auf Rotglut gebracht, worauf bald ein gelbrotes Oel in den vorderen kalten Teil des Rohres destillierte. Das Oel wurde der Wasserdampfdestillation unterworfen und das Destillat mit Aether ausgeschüttelt. Zur Entfernung von sauren und basischen Anteilen wurde die Aetherlösung mit verdünnter Natronlauge geschüttelt. Nach Abdestillation des Aethers verblieben 0,1 g eines hellgelben Oels von diphenylätherartigem Geruch und Geschmack. Das Oel erstarrte zum Teil beim Abkühlen auf 0°, zerfloß aber bei Isolierungsversuchen. Auch eine Destillation, bei der das Oel bei einer Badtemperatur von 230° überging, führte nicht zu einem kristallisierten Produkt.

Kalischmelze der Säure 303°.

1 g Säure wurde in angefeuchtetes, geschmolzenes Kali bei 220° (Temperatur gemessen im Heizbad) eingetragen. Nach einer Steigerung der Temperatur auf 230° wurde nach 10 Minuten erkalten gelassen. Die Schmelze wurde in 100 ccm Wasser gelöst und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, wobei ein flockiger Niederschlag ausfiel, der abgesaugt und getrocknet wurde. Durch seinen Schmelzpunkt wurde der Niederschlag als unveränderte Säure identifiziert. Da 0,7 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurden, konnten nur 30% der Säure durch die Kalischmelze angegriffen sein. Bei einer zweiten Schmelze wurde die Temperatur auf 250° erhöht, wodurch der Anteil an unveränderter Säure auf 20 bis 30% erniedrigt werden konnte.

Das Filtrat der Säure wurde mehrere Male ausgeäthert und die vereinigten Aetherauszüge eingeengt. Der kristalline Rückstand wurde in wenig heißem Wasser gelöst. Beim Erkalten schieden sich Kristalle in Wärzchen und Prismen aus. Der Schmelzpunkt lag bei 195 bis 196°. Sowohl die Mutterlaugen wie auch eine Lösung der Kristalle in Wasser nahmen beim Versetzen mit Eisenchloridlösung eine tief grüne Färbung an, die durch schwaches Alkalisieren mit Natriumkarbonat über violettrot in tiefdunkelrot umschlug. Da vermutet wurde, daß Protocatechusäure vom Schmelzpunkt 199°

vorlag, der diese Eisenchloridreaktion als Brenzkatechinderivat eigen ist, wurde ein Mischschmelzpunkt mit dieser Säure genommen, der Schmelzpunkt gab jedoch eine Depression von 1 bis 2°. Mit Bromwasser trat in der wässerigen Lösung der Säure eine Fällung ein, die Protocatechusäure nicht gibt. Es lag daher die Vermutung vor, daß außer der Säure, die die Eisenchloridreaktion gab, noch eine andere Säure, vielleicht m- oder p-Oxybenzoesäure bei der Kalischmelze gebildet war. Da in der Tat von Protocatechusäure und p-Oxybenzoesäure ein Kristallaggregat gebildet wird, das durch die üblichen Trennungsmethoden nicht zerlegt werden kann[20]), wurde ein molares Gemenge von Protocatechusäure und p-Oxybenzoesäure durch Kristallisation aus Wasser hergestellt, das den Schmelzpunkt von 195° aufwies. Die Eisenchloridreaktion zeigte dieselben Farbumschläge. Eine Depression mit der aus der Kalischmelze gewonnenen Säure trat nicht ein.

Eine Trennung der Säuren sollte über die Ester erfolgen. Hierzu wurden 1,25 g des Säuregemischs durch 3stündiges Erwärmen mit 15 ccm einer 5%igen methylalkoholischen Salzsäure verestert. Die Ausbeute an säurefreiem Ester betrug 1,1 g. Der Ester wurde mit 10 ccm heißem Wasser ausgezogen, worauf die Hälfte in Lösung ging. Aus der Lösung schieden sich beim Erkalten 0,45 g eines in Nadeln kristallisierenden Esters vom Schmelzpunkt 117° ab, dessen wässerige Lösung nur noch schwache Eisenchloridreaktion zeigte. Nach dreimaligem Umlösen aus Wasser wurde ein Ester vom Schmelzpunkt 126° erhalten, der mit Eisenchlorid keine Grünfärbung mehr gab. Er wurde daraufhin durch Erhitzen mit 20%iger wässeriger Kalilauge verseift und die Lösung mit Salzsäure angesäuert. Nach einigem Stehen fielen Nadeln vom Schmelzpunkt 208° aus. Nach dreimaligem Umlösen aus Wasser wurden 0,1 g einer Säure erhalten, die bei 210° schmolz. Eine etwas konzentrierte, wässerige Lösung gab mit Eisenchloridlösung eine schwache braune Fällung. Da dies die Eisenchloridreaktion der p-Oxybenzoesäure vom Schmelzpunkt 210 bis 211° ist, wurde mit einem Heydenschen Präparat vom Schmelzpunkt 210° ein Mischschmelzpunkt ausgeführt, der keine Depression zeigte. Die Anwesenheit der p-Oxybenzoesäure als eine Komponente der bei der Kalischmelze entstandenen Säuren war damit erwiesen.

Bedeutend schwieriger gestaltete sich die Isolierung der Protocatechusäure. Das in der älteren Literatur[21]) angegebene Verfahren durch Entfernen der p-Oxybenzoesäure mit überschüssigem Bromwasser führte zwar zur Bildung von Tri-

[20]) l. c.
[21]) A. **134**, 276.

bromphenolbrom aus der p-Oxybenzoesäure, gleichzeitig entstanden aber auch Bromierungsprodukte der Protocatechusäure, sodaß diese selbst nicht gefaßt wurde. Eine nochmalige fraktionierte Kristallisation des aus der p-Oxybenzoesäuregewinnung zurückerhaltenen Esters führte zu keinem Ergebnis. Die letzte Möglichkeit lag in einer Methylierung des Estergemischs zur Anissäure und Veratrumsäure, die vielleicht durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden konnten.

0,5 g des Estergemischs wurden mit einer Diazomethanlösung, hergestellt aus 4 ccm Nitrosomethylurethan, übergossen. Nach eintägigem Stehen wurde vom überschüssigen Diazomethan abdestilliert und die mit Natronlauge mehrmals ausgeschüttelte Lösung eingeengt. Der fast quantitativ gebildete Ester wurde aus verdünntem Alkohol fraktioniert kristallisiert, jedoch blieben die Schmelzpunkte der einzelnen Fraktionen auf gleicher Höhe. Daraufhin wurde ein Teil des Esters verseift und die freien Säuren fraktioniert aus Wasser umgelöst. Als schwerer lösliche Säure wurde jedoch nur unreine Anissäure vom Schmelzpunkt 179° (Schmelzpunkt der reinen Säure 184°) erhalten, während umgekehrt eine Isolierung der leichter löslichen Veratrumsäure nicht gelang. Eine Trennung wurde schließlich durch eine Destillation des methylierten Estergemischs erreicht.

0,3 g des Esters wurden bei 12 mm destilliert, wobei der Anissäuremethylester zuerst überging. Der 0,11 g betragende Rückstand schmolz bei 54° (Veratrumsäuremethylester: Schmelzpkt. 58—60°. Er wurde mit alkoholischer Kalilauge verseift und der vom Alkohol befreite Rückstand mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Nach einigem Stehen fielen Kristalle vom Schmelzpunkt 175° aus. Durch zweimaliges Umlösen aus Wasser wurden 0,06 g Kristalle erhalten, die bei 179° schmolzen, und deren Mischschmelzpunkt mit reiner Veratrumsäure vom Schmelzpunkt 179° keine Depression ergab.

Synthese der 2-methoxy-1,1'-diphenyläther-4,4'-dikarbonsäure.

1. Darstellung des Vanillinsäuremethylesters.

Da in der umfangreichen Literatur[22]) Darstellungen der Vanillinsäure nur aus Naturprodukten oder particllen Entmethylierungen der Veratrumsäure angegeben sind, wurde zuerst versucht, Vanillin, das an der Hydroxylgruppe durch Azetylierung geschützt war, zu oxydieren. Das Azetvanillin wurde nach der Vorschrift von Tiemann[23]) durch Behandeln

[22]) Beilstein (alte Auflage), S. 1740.
[23]) B. **11**, 642 (1878).

des Natriumsalzes des Vanillins mit einer berechneten Menge Essigsäureanhydrid in ätherischer Lösung dargestellt. Die Oxydation des Azetvanillins in schwach alkalischem, wässerigem Medium mit Kaliumpermanganat blieb jedoch nicht bei der Oxydation der Aldehydgruppe stehen; durch Verseifung der Azetylgruppe schien eine Bildung von aliphatischen Säuren unter Aufsprengung des Benzolkerns eingetreten zu sein. Aus dem Reaktionsprodukt konnte Vanillinsäure nicht erhalten werden. Da eine mildere Oxydation unter gleichzeitiger Vermeidung einer Verseifung der Azetylgruppe angezeigt erschien, wurde eine Oxydation des Azetvanillins in Azeton ausgeführt. Sie führte zur Bildung von ungefähr 5% Vanillinsäure, die als Kaliumsalz im abgeschiedenen Braunstein vorlag und hieraus isoliert werden konnte. Nach Zugabe der berechneten Menge Kaliumpermanganat war in beiden Oxydationsansätzen eine Beendigung der Oxydation nicht eingetreten, da Proben die doppelte bis dreifache Menge Kaliumpermanganat verbrauchten.

Nach diesen unbefriedigenden Ergebnissen konnte eine fast quantitative Ausbeute nach der Methode von Vogl[24]) erhalten werden. Vanillin wurde nach Lach[25]) in das Oxim durch Umsetzung mit Hydroxylamin überführt. Das Vanillinaldoxim wurde durch 3stündiges Kochen mit der fünffachen Menge Essigsäureanhydrid in das von Marcus[26]) beschriebene Azetylvanillinsäurenitril umgesetzt, und dieses durch Kochen mit 40%iger Kalilauge verseift. Die Verseifung war beendet, als nach dreistündigem Kochen die Ammoniakentwicklung aufhörte. Nach dem Ansäuern der alkalischen Lösung fiel die Vanillinsäure aus und konnte durch Umlösen aus Wasser rein vom Schmelzpunkt 207° erhalten werden. Zur Darstellung des von Matsmoto[27]) beschriebenen Vanillinsäuremethylesters wurde die Vanillinsäure drei Stunden mit 5%iger methylalkoholischer Salzsäure erhitzt. Die Ausbeute an Vanillinsäuremethylester vom Schmelzpunkt 63° war quantitativ.

2. Kondensation des Vanillinsäuremethylesters mit p-Brombenzoesäuremethylester.

Die Kondensation wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Faltis und Troller[28]) ausgeführt. Die Lösung von 1,82 g Vanillinsäuremethylester in 10 ccm absol. Methanol wurde mit einer Natriummethylatlösung (0,23 g Natrium in 10 ccm

[24]) l. c.
[25]) B. **16**, 1787 (1888).
[26]) B. **24**, 3654 (1891).
[27]) B. **11**, 128 (1878).
[28]) B. 1928, S. 351.

Methanol) im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit 4,5 g p-Brombenzoesäuremethylester, 0,1 g Naturkupfer C und 0,1 g Kupferazetat fein zerrieben und das Gemisch im Schwefelsäurebad unter häufigem Umrühren sechs Stunden auf ungefähr 195° erhitzt. Die erkaltete, braune Schmelze wurde mit Aether mehrmals ausgekocht und die vereinigten Aetherauszüge zur Entfernung basischer und saurer Anteile mit Natronlauge ausgeschüttelt. Nach dem Einengen des Aethers verblieben 5,4 g einer zum größten Teil kristallinen Masse.

Zur ungefähren Bestimmung der Ausbeute an Kondensationsprodukt wurde der Rückstand der Aetherauszüge erschöpfend mit kleinen Mengen Wasser ausgezogen, und die gebildete Menge Natriumbromid durch Eindampfen der blank filtrierten Lösung festgestellt. Das Gewicht des getrockneten, neutral reagierenden Rückstandes betrug 1,0 g. Die Kondensation mußte demnach fast quantitativ verlaufen sein. Um eine Trennung vom überschüssigen p-Brombenzoesäureester zu erzielen, wurde der Aetherrückstand aus verdünntem Alkohol fraktioniert umgelöst. Doch waren alle Fraktionen bromhaltig und wiesen ungefähr denselben Schmelzpunkt auf. Auch die durch Verseifung erhaltenen freien Säuren ließen sich durch fraktioniertes Kristallisieren nicht trennen. Eine Reinigung vom p-Brombenzoesäureester wurde schließlich glatt durch Destillation des Estergemischs im Vakuum erreicht. 2 g des Aetherrückstandes wurden bei 12 mm destilliert. Bei 120 bis 130° gingen 0,9 g p-Brombenzoesäuremethylester über. Der bromfreie Rückstand ging bei 235 bis 250° über. Das Destillat bildete einen weißen, zähen Lack, der beim Verreiben mit Aether kristallinisch erstarrte. Durch Umlösen aus Aether wurde der Ester in schönen, rein weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 72 bis 73° erhalten. Da Molekulargewichtsbestimmung und Verseifungszahl für den 2-methoxy-1,1'-diphenyläther-4,4'-dikarbonsäuremethylester stimmen, kann an dem Vorliegen dieses Körpers kein Zweifel sein.

3,88 mg Sbst. in 25,67 mg Kampfer gaben 19° Depression.

$C_{17}H_{16}O_6$ M. G. ber. 316. gef. 318.

0,5214 g Sbst. brauchten 6,59 ccm n 2 alkohol. KOH zur Verseifung.

Verseifungszahl ber. 355 gef. 355.

Die titrierte Lösung des verseiften Esters wurde angesäuert und die ausgefallene, flockige Säure unter Nachwaschen mit 30%igen Alkohol abgesaugt. Der Schmelzpunkt der über Aetzkalk getrockneten 2-methoxy-1,1'-diphenyläther-4,4'-dikarbonsäure lag bei 254° (unk.).

Oxydation des stickstoffreien Körpers 243°.

Die Oxydation des aus dem Hofmannschen Abbau des methylierten Oxyacanthins gewonnenen stickstoffreien Körpers wurde in ähnlicher Weise wie bei der Oxydation der Methinbase ausgeführt. 2 g stickstoffreier Körper wurden in wässeriger Suspension mit Kaliumpermanganatlösung unter kräftigem Turbinieren bis zum Bestehenbleiben der Kaliumpermanganatfarbe oxydiert. Beim Aufarbeiten der Oxydation wurden 0,5 g Säure 303°, die auch durch ihren Ester identifiziert wurde, und 0,6 g Säuren erhalten, die in Eisessig löslich waren und in ihrem Verhalten den aus der Methinbasenoxydation gewonnenen Säuren entsprachen.

Oxydation des Methylätheroxyacanthinmethins in Azeton.

2 g inaktiver Methylätheroxyacanthinbase wurden in 200 ccm wasserfreien, über Kaliumpermanganat destillierten Azetons gelöst und feingepulvertes Kaliumpermanganat in kleinen Portionen, dem Verbrauch entsprechend, eingetragen. Im Verlauf von drei Stunden waren 5,5 g Kaliumpermanganat zugegeben, worauf die Rosafärbung des Azetons bestehen blieb. Vom Braunstein wurde unter Nachwaschen abfiltriert. Beim Einengen der Azetonlösung wurden 0,15 g eines nicht kristallisierenden Rückstandes von neutralem Charakter erhalten. Durch mehrmaliges Ausziehen des Braunsteins mit heißem Wasser wurde ein Filtrat erhalten, aus dem nach dem Ansäuern 1,1 g in Wasser schwerlösliche Säuren erhalten wurden. Sie konnten durch Eisessig in die Säure 303° und leichtlösliche Säuren getrennt werden, die den bei den vorigen Oxydationen beschriebenen Säuren entsprachen. Da die Oxydation, wie schon aus der verbrauchten Menge Kaliumpermanganat zu schließen war, ebensoweit wie in wässeriger Lösung gegangen ist, ist ein Vorteil gegenüber der Oxydation in wässeriger Lösung nicht vorhanden.

Oxydation des Oxyacanthins.

1 g Oxyacanthin wurde in schwach alkalischer, wässeriger Lösung mit Kaliumpermanganatlösung oxydiert. Der Verbrauch an Kaliumpermanganat betrug 4,2 g. Aus dem abgeschiedenen Braunstein wurden 0,3 g Säuren isoliert, die in Eisessig leicht löslich waren. Die braungefärbten Säuren wurden wegen ihrer unerfreulichen Eigenschaften nicht weiter untersucht. Aus der Löslichkeit der Säuren in Eisessig muß geschlossen werden, daß die Säure 303° bei der Oxydation nicht entstanden ist.

Oxydation des Aethylätheroxyacanthinmethins.

Die Oxydation der inaktiven Aethylätheroxyacanthinmethinbase wurde in derselben Weise wie die Oxydation der Methyläthermethinbase in wässeriger Lösung ausgeführt. Aus 2 g Aethyläthermethinbase wurden 0,94 g in Wasser schwerlösliche Säuren gewonnen, die ebenfalls durch Kristallisation aus Eisessig getrennt werden konnten. 0,45 g waren in Eisessig schwer löslich. Der Schmelzpunkt der Säure lag unscharf bei 270 bis 274°. Die gesamte Menge wurde mit einer ätherischen Diazomethanlösung verestert. Erst nach mehreren Wochen trat Kristallisation des sirupösen Aetherrückstandes ein. Der Schmelzpunkt lag bei 59 bis 60° und konnte durch Umlösen aus Petroläther, aus dem der Ester in kleinen, glänzenden Kristallplättchen erhalten wurde, auf 61° erhöht werden. Analysen.

4,741 mg Sbst. : 11,415 mg CO_2, 2,34 mg H_2O
$C_{18}H_{18}O_6$ (M. G. = 330) ber. C 65,45 H 5,46
gef. 65,79 5,46

4,65 mg Sbst. in 48,50 mg Kampfer gaben 14° Depression.
$C_{18}H_{18}O_6$ ber. M. G. 330 gef. 274.
3,614 mg Sbst. : 7,34 mg AgI.
$C_{18}H_{18}O_6$ ber. 3 AgI 7,71 mg gef. 7,34 mg.

Aus den Analysendaten darf wohl mit Sicherheit angenommen werden, daß eine Aethylätherdikarbonsäure vorliegt. Daß der Zeiselwert zu niedrig erscheint, dürfte auf die schwere Verseifbarkeit der Aethoxylgruppe zurückzuführen sein, die anscheinend noch schlechter abspaltbar ist, wie die Methoxylgruppe der Säure 303°.

War die Annahme richtig, daß ein 2-äthoxy-1,1'-diphenyläther-5,4'-dikarbonsäuremethylester vorlag, so mußte eine Ummethylierung zu einem Methylester führen, der mit dem Ester der Säure 303° identisch war. Hierzu wurden 0,3 g Ester 61° mit 10 ccm Jodwasserstoffsäure (sp. G. 1,7) eine Stunde im Sieden gehalten. Nach dem Verdünnen der Säure mit Wasser wurde die freie, aus dem Ester entstandene Säure abgesaugt, getrocknet und mit einer ätherischen Diazomethanlösung (bereitet aus 3 ccm Nitrosomethylurethan) übergossen. Nach eintägigem Stehen wurde vom überschüssigen Diazomethan abdestilliert, und die farblose ätherische Lösung mit Natronlauge zur Entfernung phenolischer Anteile geschüttelt. Der nach dem Verdunsten des Aethers erhaltene Rückstand kristallisierte auch nach längerem Stehen nicht. Durch Umlösen aus Petroläther und Animpfen konnten 0,16 g unreiner, kristallisierter Ester vom Schmelzpunkt 56° zurückerhalten werden, während der Rest nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Auch in diesem Fall war also aus dem oben angeführten Grunde keine vollständige Entmethylierung eingetreten. Bei einer Wiederholung des Versuchs dürfte eine Entmethylierung im Einschlußrohr oder Verwendung einer essigsäureanhydridhaltigen Jodwasserstoffsäure zu einem besseren Resultat führen.

Oxydation des karbäthoxylierten Oxyacanthins.

5 g Oxyacanthin wurden nach der von I. Gadamer und W. von Bruchhausen angegebenen Vorschrift[29]) mit Chlorkohlensäureester behandelt und das nicht mehr basisch reagierende Produkt mit 30 ccm 20%igem alkoholischem Kali zur Verseifung der karbäthoxylierten Phenolgruppe 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Der vom Alkohol befreite Rückstand wurde nach dem Ansäuern mit Aether ausgeschüttelt und die Aetherlösung eingeengt. Der amorphe harzige Rückstand (4,4 g) wurde in 200 ccm wasserfreiem, über Kaliumpermanganat destilliertem Azeton gelöst. Nach Zugabe von 17 g Kaliumpermanganat war die Oxydation beendet. Aus dem vom Braunstein abfiltrierten Azeton wurden 0,8 g eines dunkelbraunen, schmierigen Rückstandes erhalten. Die Aufarbeitung des Braunsteins lieferte 2,2 g in Wasser schwer lösliche Säuren. Da sie stickstoffhaltig waren, wurden sie in alkalisch wässeriger Lösung nachoxydiert; der Verbrauch an Kaliumpermanganatlösung belief sich jedoch nur auf wenige Kubikzentimeter. Die isolierten Säuren waren in Eisessig leicht löslich. Eine Stickstoffbestimmung lieferte 3,48% Stickstoff.

8,096 Sbst.: 0,233 ccm N, 14° 776 mm.

Die Titration der Säure litt an der Bestimmung des Umschlagpunktes, der äußerst unscharf war. Der gefundene Wert ist daher nur annähernd genau.

79,91 mg neutralisierten 2,06 ccm n/10 NaOH (Phenolpht. als Indic.).

M. G. (für eine einb. Säure) gef. 388.

Versuche zur Sprengung von Diphenylätherbindungen mit Aluminiumchlorid.

Als Versuchsobjekt zur Sprengung von Diphenylätherbindungen sollte das Isochondodendrin dienen. Aus dem zur Verfügung stehenden Isochondodendrin sulfur. „Merck" konnte jedoch reines Isochondodendrin nur in nicht lohnenden Mengen (ca. 2%) herausgearbeitet werden. Durch langes Lagern schien Oxydation zum Didehydroprodukt eingetreten

[29]) l. c.

zu sein. Als Ausgangsprodukt wurde daher der Diphenyläther selbst genommen. Als zur Verbackung geeignetes Aluminiumchlorid wurde einer Sorte der Vorzug gegeben, die beim Verbacken mit Papaverin 85% Papaverolin lieferte.

4 g Diphenyläther wurden im Schwefelsäurebad mit 12 g Aluminiumchlorid ¾ Stunden bei 125° verbackt. Nach Eingießen des Reaktionsproduktes in Wasser wurde die Flüssigkeit der Wasserdampfdestillation unterworfen. Durch Ausschütteln mit Aether konnte aus dem Destillat der Diphenyläther quantitativ wiedergewonnen werden.

Ein gleicher Ansatz wurde ¾ Stunden bei 195 bis 200° verbackt. Aus der Schmelze konnte jedoch der Diphenyläther wiederum fast quantitativ zurückerhalten werden. Die Anwendung einer höheren Temperatur war nicht geboten, da schon beim letzten Versuch das Aluminiumchlorid in erheblichem Maße heraussublimierte.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom WS. 1926/27 bis Ende des WS. 1927/28 im pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg und vom SS. 1928 bis Ende des WS. 1928/29 im pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Münster ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. F. von Bruchhausen für die liebenswürdige Bereitwilligkeit, die es mir ermöglichte, die begonnene Arbeit fortzuführen, sowie für die vielen Anregungen und das wohlwollende Entgegenkommen, ebenso auch für die jederzeit gern gewährte Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Ebenso ist es mir eine Pflicht, meines verstorbenen Lehrers, Herrn Geheimrat Prof. Dr. I. Gadamer an dieser Stelle zu gedenken und ihm für die Förderung der Arbeit und sein Interesse, das auch in den letzten Tagen seiner Krankheit nicht erlosch, zu danken.

Lebenslauf.

Als Sohn des Apothekenbesitzers Hermann Schultze wurde ich am 27. Oktober 1902 in Rathenow geboren. Nach dem Besuch des Realgymnasiums in Rathenow erhielt ich Ostern 1921 das Zeugnis der Reife. Nach zweijähriger Lehrzeit als Apothekerpraktikant in Hamburg bestand ich dort Ostern 1923 das pharmazeutische Vorexamen und verbrachte ein weiteres Jahr als Assistent in der väterlichen Apotheke in Rathenow. Nach 4semestrigem Studium an der Universität in Marburg legte ich dort Ostern 1926 das pharmazeutische Staatsexamen ab und erhielt am 21. Juli 1928 die Approbation als Apotheker. Weitere 4 Semester widmete ich mich dem Studium der pharmazeutischen Chemie in Marburg und war als Hilfsassistent im Privatlaboratorium des Herrn Geheimrat Prof. Dr. I. Gadamer die letzten 3 Semester angestellt. 2 weitere Semester verbrachte ich zum Studium der pharmazeutischen Chemie an der Universität in Münster.

*

Meine akademischen Lehrer waren

in Marburg: von Bruchhausen, Claussen, Gadamer, Nordhausen, Schäfer, Thiel.

in Münster: von Bruchhausen.

Ihnen allen bin ich zu großem Dank verpflichtet.